
020074104109400024



6917

ΕΦΗΜΕΡΙΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ
ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑΣ

ΤΕΥΧΟΣ ΔΕΥΤΕΡΟ — Αρ. Φύλλου **741**

4 Οκτωβρίου 1994

ΥΠΟΥΡΓΙΚΕΣ ΑΠΟΦΑΣΕΙΣ & ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Αριθ. 399886

Σχετικά με τα αναλυτικά, φαρμακοτοξικολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, σε συμμόρφωση προς την οδηγία 92/18/ΕΟΚ της Επιτροπής.

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΓΕΩΡΓΙΑΣ

Έχοντας υπόψη:

1. Τις διατάξεις:

α) Του άρθρου 2 παρ. 1 περίπτ. ι) του Ν. 1338/1983 «Εφαρμογή του Κοινοτικού Δικαίου» (Α' 34), σε συνδυασμό με τις διατάξεις του άρθρου 1 παρ. 2 και 5 εδ. β) του Ν. 1965/1991 «Τροποποίηση και συμπλήρωση των κειμένων διατάξεων του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.) και άλλες διατάξεις» (Α' 146),

β) του άρθρου 29Α του Ν .1558/1985 «Κυβέρνηση και κυβερνητικά όργανα» (Α' 137), όπως αυτό προστέθηκε με το άρθρο 27 του Ν. 2081/1992 (Α' 154).,

γ) της υπ' αριθ. 6033/1994 απόφασης του Πρωθυπουργού και του Υπουργού Γεωργίας «Ανάθεση αρμοδιοτήτων Υπουργού Γεωργίας στους Υφυπουργούς Γεωργίας» (Β' 550).

2. Την υπ' αριθ. 0-212/1993 εισήγηση του Δ.Σ. του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων (Ε.Ο.Φ.).

3. Το γεγονός ότι από τις διατάξεις της παρούσας απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Άρθρο 1

Σκοπός

(άρθρο 1 της οδηγίας 92/18/ΕΟΚ)

Σκοπός της παρούσας απόφασης είναι η αντικατάσταση του παραρτήματος Α. της Υπουργικής απόφασης 378812/1992 (Β' 491), σε συμμόρφωση προς την οδηγία 92/18/ΕΟΚ της Επιτροπής της 20ης Μαρτίου 1992 «για την τροποποίηση του παραρτήματος της οδηγίας 81/852/ΕΟΚ του Συμβουλίου περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα αναλυτικά, φαρμακοτοξικολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων» (Ε.Ε. αρ. L 97 της 10.4.1992, σελ. 1).

Άρθρο 2

Το παρακάτω παράρτημα αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της απόφασης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α'

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπουργ. απόφασης 378812/30.7.92 (Β' 491) κατατίθενται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και αφού ληφθούν υπόψη οι συγκεκριμένες εγκύκλιοι του ΕΟΦ.

Κατά τη σύνταξη του φακέλου της αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας οι αιτούντες λαμβάνουν υπόψη τις απαιτήσεις του ΕΟΦ που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, όπως αναφέρονται στην Υπ. Απόφαση 378812/92.

Στην αίτηση περιλαμβάνεται κάθε πληροφορία που έχει σχέση με την αξιολόγηση του εξεταζόμενου φαρμάκου, είτε αυτή είναι ευνοϊκή, είτε είναι δυσμενής για το προϊόν. Ιδιαίτερα, παρέχεται κάθε λεπτομέρεια σχετική με οποιοδήποτε έλεγχο ή δοκιμασία του κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν έχει ολοκληρωθεί ή που εγκαταλείφθηκε. Επιπλέον, μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με την εκτ ίμηση της σχέσεως ωφέλειας προς κίνδυνο και που δεν περιλαμβάνεται στην αρχική αίτηση, κοινοποιείται αμέσως στον ΕΟΦ.

Οποιοδήποτε πείραμα σε ζώα πρέπει να διεξάγεται σύμφωνα με το Π.Δ. 160/1991 (Α' 64) σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς.

Οι διατάξεις του τμήματος Ι του παρόντος παραρτήματος εφαρμόζονται σε κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να χορηγηθούν σε ζώα για να προκαλέσουν ενεργητική ή παθητική ανοσία ή για να διαγνωσθεί η κατάσταση ανοσίας.

Οι διατάξεις του τμήματος ΙΙ του παρόντος παραρτήματος Α εφαρμόζονται σε κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να χορηγηθούν σε ζώα για να προκαλέσουν ενεργητική ή παθητική ανοσία ή για να διαγνωσθεί η κατάσταση ανοσίας, καλούμενα στο εξής «ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα».

ΤΜΗΜΑ Ι

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΜΕΡΟΣ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

Α. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ

Η ταυτότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία του ή των δραστικών συστατικών του μαζί με την ισχύ και φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και οδό χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίασης για πώληση του φαρμάκου.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια κατασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευάστων του ή των δραστικών συστατικών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηριώσεως που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλεται και έγγραφο που αποδεικνύει ότι ο κατασκευαστής έχει την άδεια να παράγει τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα, όπως ορίζεται στο άρθρο 23 της Υπ. απόφασης 378812/92 (Β' 491) μαζί με κατάλογο των χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6α της Υπ. απόφασης 378812/92 όπως εγκρίθηκαν από τα κράτη μέλη, και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μίκα περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6α της Υπουργικής απόφασης 378812/30.7.92.

Επιπλέον, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του κτηνιατρικού φαρμάκου μαζί με φύλλο οδηγιών όπου απαιτείται.

Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 8 της Υπουργ. απόφασης 378812/92 (Β' 491) πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνωμόνων για την τεκμηρίωση από πλευράς αναλύσεως, την φαρμακοτοξικολογική τεκμηρίωση, την τεκμηρίωση σχετικά με τα κατάλοιπα και την κλινική τεκμηρίωση.

Η έκθεση συνίσταται σε κριτική αξιολόγηση των διαφόρων ελέγχων ή/και δοκιμασιών που έγιναν σύμφωνα με την παρούσα οδηγία και προβάλλει όλα τα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση. Ο εμπειρογνώμονας πρέπει να εκφέρει γνώμη ως προς το εάν υπάρχουν επαρκείς εγγυήσεις στο θέμα της ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εξεταζόμενου προϊόντος. Η απλή πραγματολογική περίληψη δεν είναι επαρκής.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται με τη μορφή, εφόσον είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων σε προσάρτημα που επισυνάπτεται στην έκθεση του εμπειρογνώμονα. Η έκθεση και οι περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση συντάσσεται από πρόσωπο με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνδοεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τις σπουδές, την εκπαίδευση και την επαγγελματική εμπειρία του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

ΜΕΡΟΣ 2

ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΞΟΙ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ Η' ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ) ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι ελέγχου που προτείνονται πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και να είναι αποδεδειγμένης εγκυρότητας. Πρέπει επίσης να αναφέρονται αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης των μεθόδων αυτών.

Οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται όσο λεπτομερώς απαιτείται ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν, και από κάποιο σχήμα. Η σύνθεση των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται κατά τους ελέγχους πρέπει να συνοδεύεται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι μέθοδοι ελέγχου περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην Ελληνική, η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με επακριβή παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία.

Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφορικά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 6 περ. γ) Υπ. απόφασης 378812/92 (Β' 491) υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

1. Ποιοτικά στοιχεία

Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του φαρμάκου νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

– του ή των δραστικών συστατικών

– του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των χρωστικών συντηρητικών, τεχνολογικών βοηθημάτων, σταθεροποιητών, πυκνωτικών μέσων, γαλακτωματοποιητών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, κ.λπ.,

– των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος των φαρμάκων όπως κάψουλες, κάψουλες ζελατίνης, κ.λπ., που προορίζονται για κατάποση ή με οποιοδήποτε άλλο τρόπο για χορήγηση στα ζώα.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο κλεισίματός του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το φάρμακο και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

2. Ως «συνήθεις όροι» χαρακτηρισμού των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων νοούνται, υπό την επιφύλαξη

της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 6 της Υπουργικής Απόφασης 378812/92 (Β' 491)
– για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν δεν περιλαμβάνονται σ' αυτήν, στην Ελληνική φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος που υπάρχει ως επικεφαλίδα στη σχετική μονογραφία με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία.
– για τις άλλες ουσίες, η κοινή διεθνής ονομασία που υποδεικνύεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία. Οι ουσίες που δεν έχουν κοινή διεθνή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση του πως και από τι παρασκευάσθηκαν συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
– για τις χρωστικές, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό Ε που τους έχει δοθεί με την Υπ. απόφαση Α6α/9392/91/92 (Β' 233) σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό τους.

3. Ποσοτικά στοιχεία

3.1. Για την παροχή «ποσοτικών στοιχείων» για τα δραστικά συστατικά των φαρμάκων πρέπει, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστικό συστατικό, η μάζα ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστικότητας είτε ανά μονάδα δόσεως είτε ανά μονάδα βάρους ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθορισθούν χημικώς. Όταν από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστικότητας, αυτή και χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας εκφράζονται έτσι ώστε να μην μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως προς τη δραστικότητα της ουσίας.

Όποτε είναι δυνατόν, δηλώνεται η βιολογική δραστικότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:
– για ενέσιμα παρασκευάσματα, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του χρησιμοποιήσιμου όγκου του προϊόντος, μετά από ανασύσταση, κατά περίπτωση,
– για τα φάρμακα που χορηγούνται σε σταγόνες, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται σε αριθμό σταγόνων που αντιστοιχούν σε 1 ml ή 1 g του παρασκευάσματος,
– για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα κοκκώδη παρασκευάσματα και άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε μετρούμενες ποσότητες, από μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστικότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρούμενη ποσότητα.

3.2 Τα δραστικά συστατικά που είναι με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων προσδιορίζονται ποσοτικώς με την ολική τους μάζα και αν χρειάζεται ή είναι σκόπιμο, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.

3.3 Για τα φάρμακα που περιέχουν δραστικό συστατικό που αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά σε κάποιο από τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, η δήλωση της ποσότητας ενός δραστικού συστατικού που είναι άλας ή ένυδρη ουσία εκφράζεται συστηματικά με τη μάζα του δραστικού τμήματος ή τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση όλων των μετέπειτα εγκρινόμενων φαρμάκων στα κράτη μέλη εκφράζεται με τον ίδιο τρόπο για το ίδιο δραστικό συστατικό.

4. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Η επιλογή της συνθέσεως, των συστατικών και του περιέκτη όπως και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να επεξηγούνται και αιτιολογούνται με επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική ανάπτυξη. Τυχόν δοσολογικές υπερβάσεις κατά την παραγωγή πρέπει να επισημαίνονται και να δικαιολογούνται.

Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 περιπ. δ) Υπουργ. απόφασης 378812/92 (Β' 491) διατυπώνεται ώστε να παρέχεται μία ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιούμενων εργασιών.

Για το λόγο αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:
– αναφορά των διάφορων σταδίων παρασκευής, έτσι ώστε να μπορεί να γίνει μία εκτίμηση του αν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής μπορεί να έχουν προκαλέσει κάποια δυσμενή αλλαγή στα συστατικά,
– στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρεις λεπτομέρειες ως προς τα μέτρα που λαμβάνουν για να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
– τη σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παραγωγής, με ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών, αν και οι ποσότητες των εκδόχων μπορούν να δηλώνονται κατά προσέγγιση στο βαθμό που αυτό επιβάλλεται από τη φαρμακευτική μορφή. Πρέπει επίσης να αναφέρεται οποιαδήποτε ουσία που εξαφανίζεται κατά την πορεία της παρασκευής όπως επίσης να επισημαίνεται και να αιτιολογείται κάθε τυχόν υπέρβαση δοσολογίας,
– αναφορά των σταδίων παραγωγής κατά τη διάρκεια των οποίων διενεργείται δειγματοληψία για τη διενέργεια ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής, εφόσον αυτό, από τα υπόλοιπα στοιχεία του φακέλου, φαίνεται να είναι αναγκαία για τον έλεγχο ποιότητας του τελικού προϊόντος,
– πειραματικές μελέτες ως προς την εγκυρότητα της παραγωγικής διαδικασίας, εφόσον πρόκειται για μέθοδο παραγωγής που δεν είναι τυποποιημένη ή εφόσον αυτό κρίνεται ως βασικό λόγω του προϊόντος,
– στην περίπτωση στείρων προϊόντων, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστειρώσεως ή/και άσημπτες διαδικασίες.

Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως «πρώτες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά του φαρμάκου και, εφόσον χρειάζεται, του περιέκτη του, όπως αναφέρεται στο σημείο Α.1 ανωτέρω.

Στην περίπτωση:
– δραστικού συστατικού που δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους ή
– δραστικού συστατικού που περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην Ελληνική φαρμακοποιία, αλλά

παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας και επομένως ή μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου, και το οποίο παράγεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παραγωγής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και η μέθοδος διαπίστωσης της εγκυρότητας μεθόδου να παρέχονται στον ΕΟΦ από τον παραγωγό του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή, ο παραγωγός πρέπει εντούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία ώστε ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το φάρμακο. Ο παραγωγός πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μια τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στον ΕΟΦ τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα το άρθρο 6 περ. θ) και ι) της Υπ. Απόφασης 378812/92, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τα δραστικά συστατικά, ως προς τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιούμενων συστατικών. Υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες.

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας έχουν εφαρμογή σε όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτή.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες ο ΕΟΦ απαιτεί την τήρηση της Ελληνικής φαρμακοποιίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην Ελλάδα.

Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 6 περ. θ) Υπουργ. απόφασης 378812/92. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή παραπομπή στην υπόψη φαρμακοποιία.

Εντούτοις, όταν μία πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην Ελληνική φαρμακοποιία, έχει παραχθεί με μέθοδο που μπορεί να αφήνει προσμείξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας, τότε οι προσμείξεις αυτές πρέπει να επισημαίνονται και να δηλώνεται το μέγιστο ανεκτό όριο τους ενώ θα πρέπει να περιγράφεται και κατάλληλη μέθοδος αναλύσεως.

Οι χρωστικές πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της Υπουργ. απόφασης Α6α/9392/91/92 (Β' 233).

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι έλεγχοι ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα πρώτων υλών. Εάν χρησιμοποιούνται έλεγχοι διαφορετικοί από εκείνους που αναφέρονται στη φαρμακοποιία, τότε πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι πρώτες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή που περιέχεται σε μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, ο ΕΟΦ ζητάει καταλληλότερες προδιαγραφές από τον υπεύθυνο για την κυκλοφορία του προϊόντος.

Ο ΕΟΦ ενημερώνει γι' αυτό την επιτροπή της Ελληνικής φαρμακοποιίας. Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορία του προϊόντος παρέχει στον ΕΟΦ κάθε σχετική πληροφορία για την υποτιθέμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες αιτηθείσες προδιαγραφές.

Σε περίπτωση που μία πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην Ελληνική φαρμακοποιία, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση από σχετική μετάφραση.

1.2. Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία.

Συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε καμία φαρμακοποιία περιγράφονται με τη μορφή μονογραφίας που ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τίτλους:

α) η ονομασία της ουσίας, σύμφωνη με τις απαιτήσεις του σημείου Α.2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα

β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο με εκείνο που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, συνοδεύεται από τυχόν αναγκαίες επεξηγηματικές πληροφορίες, ιδιαίτερα όσον αφορά τη μοριακή δομή, εφόσον χρειάζεται, ενώ πρέπει να συνοδεύεται με κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθέσεως. Προκειμένου για ουσίες που μπορούν να περιγραφούν μόνο με τη μέθοδο παραγωγής τους, η περιγραφή πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζει μία ουσία η οποία να είναι σταθερή τόσο ως προς τη σύστασή της όσο και ως προς τις δράσεις της

γ) οι μέθοδοι καθορισμού της ταυτοποίησης μπορούν να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών όπως αυτές χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της ουσίας και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διενεργούνται εν είδει ρουτίνας

δ) οι έλεγχοι καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλεπόμενων προσμείξεων, ιδίως εκείνων που μπορεί να έχουν κάποιο επιβλαβές αποτέλεσμα και εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού των ουσιών που αποτελούν αντικείμενο της αιτήσεως, θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων

ε) ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωϊκής προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως εκείνης στην οποία οι πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κύριων συστατικών και της περιπτώσεως εκείνης ουσιών που περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ομάδες με παρόμοια δραστικότητα, για τις οποίες μπορεί να γίνει αποδεκτή μία γενική μέθοδος ελέγχου.

ζ) όταν χρησιμοποιούνται ύλες ζωϊκής προελεύσεως, πρέπει να περιγράφονται μέτρα προοριζόμενα να διασφα-

λίζουν την απουσία παθογόνων ενδεχομένως παραγόντων

η) παρέχονται οι τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά την αποθήκευση της πρώτης ύλης και, αν είναι αναγκαίο, η μέγιστη περίοδος αποθήκευσης πριν από τον επανέλεγχο.

1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα.

Οι παρακάτω πληροφορίες για δραστικά συστατικά περιλαμβανόμενα ή μη στις φαρμακοποιίες παρέχονται ως μέρος της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών αν η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από αυτές:

– κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,

– μέγεθος σωματιδίων, κατά περίπτωση μετά από κονιοποίηση,

– κατάσταση από πλευράς ενυδατώσεως,

– συντελεστής κατανομής ελαίου/νερού. Ο ΕΟΦ μπορεί, να ζητήσει επίσης και τις τιμές pk/ph αν κρίνει ότι η πληροφορία αυτή είναι ουσιώδης.

Οι πρώτες τρεις περιπτώσεις δεν έχουν εφαρμογή σε ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά σε διάλυμα.

2. Όπου, για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, χρησιμοποιούνται υλικά όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωϊκής προελεύσεως, κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαμβανομένου και του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως ή βιοτεχνολογικά κυτταρικά σκευάσματα, πρέπει να περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών.

Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τα στάδια παραγωγής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδρανοποιήσεως με στοιχεία για την εγκυρότητα τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής που προορίζονται να εξασφαλίσουν την ποιότητα, ασφάλεια και ομοιογένεια μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα κατά την παραγωγή όσο και μετέπειτα.

2.2. Σπόροι, τράπεζες κυττάρων, αίμα ή ορός και άλλα υλικά βιολογικής προελεύσεως και, όπου είναι δυνατόν, τα αρχικά υλικά από τα οποία προέρχονται εξετάζονται για τυχόν επεισακτους παράγοντες.

Αν η παρουσία ενδεχομένως παθογόνων επεισακτων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το υλικό χρησιμοποιείται μόνο αν με την περαιτέρω κατεργασία εξασφαλίζεται η απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό είναι επιβεβαιωμένο με έγκυρο τρόπο.

Δ. ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδεια κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 6 περιπτ. θ) και ι) της Υπουργ. απόφασης 378812/92, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους που μπορεί να διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας, με σκοπό να διασφαλισθεί η ομοιομορφία των τεχνικών χαρακτηριστικών και της παραγωγικής διαδικασίας.

Οι έλεγχοι αυτοί είναι βασικοί για να ελέγχεται η συμφωνία του φαρμάκου με τη δεδομένη σύνθεση όταν, κατ' εξαίρεση, ο αιτών προτείνει αναλυτική μέθοδο για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος ή οποία δεν περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό για όλα τα δραστικά συστατικά (ή για τα έκδοχα που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με εκείνες των δραστικών συστατικών).

Το ίδιο ισχύει και όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται άμεσα από τις δοκιμές που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, ιδιαίτερα αν η ουσία καθορίζεται από τη μέθοδο παραγωγής της.

Ε. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

1. Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα του τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακευτικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν υποβληθεί στην ίδια σειρά παρασκευαστικών ή/ και αποστειρωτικών διεργασιών ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλες οι μονάδες που έχουν παρασκευασθεί σε μία δεδομένη χρονική περίοδο.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας παρατίθενται όλοι οι έλεγχοι που διενεργούνται σε συνήθη βάση σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τοςυ ελέγχους που δεν αποτελούν ελέγχους ρουτίνας δηλώνεται η συχνότητα διενέργειάς τους. Δηλώνονται επίσης τα χρονικά όρια απελευθέρωσης της παρτίδας.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 σημεία θ) και ι) της Υ.Αποφ. 378812/92 περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους στο τελικό προϊόν κατά την απελευθέρωσή του. Τα στοιχεία αυτά υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Για όλα τα προϊόντα που ορίζονται σε αυτές, έχουν εφαρμογή οι διατάξεις των γενικών μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους.

Αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχων και όρια διάφορα από εκείνα που αναφέρονται στις γενικές μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της Ελληνικής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι, αν το τελικό προϊόν εξεταζόταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της υπόψη φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική μορφή.

1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Μεταξύ των ελέγχων για το τελικό προϊόν περιλαμβάνονται πάντοτε και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί, όποτε εφαρμόζονται, πρέπει να συνδέουν τον έλεγχο των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τους μικροβιολογικούς μηχανικούς ή φυσικούς ελέγχους, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, το δείκτη διαθλάσεως, κ.λπ. Σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση και για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, πρέπει να καθορίζονται από τον αιτούντα πρότυπα και όρια ανοχής.

Οι πειραματικές συνθήκες, κατά περίπτωση, οι χρησιμοποιούμενες συσκευές και τα πρότυπα περιγράφονται λεπτομερώς εφόσον δεν αναφέρονται στην ευρωπαϊκή

φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών. Το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις όπου δεν έχουν εφαρμογή οι μέθοδοι που καθορίζονται από τις φαρμακοποιίες αυτές.

Περαιτέρω, οι στερεές φαρμακευτικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες in vitro ως προς την απελευθέρωση και το ρυθμό διαλυτοποιήσεως του δραστικού συστατικού ή συστατικών. Οι μελέτες αυτές γίνονται επίσης και σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση γίνεται με διαφορετικό τρόπο εφόσον κριθεί αναγκαίο από τον ΕΟΦ.

1.2. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών

Η ταυτοποίηση και ο προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών διενεργούνται, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής, είτε σε ένα αριθμό μονάδων δόσεως που αναλύονται ξεχωριστά.

Εκτός κι αν υφίσταται επαρκής αιτιολόγηση, η μέγιση ανεκτή απόκλιση ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστικό συστατικό είναι + 5% κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Ο παραγωγός, με βάση τους ελέγχους σταθερότητας, πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστικό συστατικό μέχρι το τέλος της περιόδου του χρόνου ζωής που προτείνεται.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα πολύπλοκων μειγμάτων, στις οποίες ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών λόγω του μεγάλου αριθμού τους και της ύπαρξής τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε λεπτές έρευνες που δύσκολα εφαρμόζονται σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσότερων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραληφθεί, με τη ρητή προϋπόθεση ότι διενεργούνται τέτοιοι προσδιορισμοί σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Η παρέκλιση αυτή δεν μπορεί να επεκταθεί στο χαρακτηρισμό των συγκεκριμένων ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται στην περίπτωση αυτή με μια μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως που δίνει τη δυνατότητα στην αρμόδια αρχή να ελέγχει τη συμφωνία του φαρμάκου προς τις προδιαγραφές, αφού αυτό έχει διατεθεί στην αγορά.

Όταν οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή επαρκών πληροφοριών για την ποιότητα του προϊόντος, τότε είναι αναγκαία η διενέργεια μιας in vivo ή in vitro βιολογικής δοκιμασίας. Όταν είναι δυνατόν, η δοκιμασία αυτή περιλαμβάνει υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν μπορούν να εκτελεσθούν στο τελικό προϊόν, αυτές μπορούν να γίνουν σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της παραγωγικής διαδικασίας.

Όταν, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρέχονται στο σημείο Β', διαφαίνεται ότι κατά την παρασκευή του φαρμάκου εφαρμόζεται δοσολογική υπέρβαση σε ένα δραστικό συστατικό, ή περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος, περιλαμβάνει, αν είναι δυνατόν, μια χημική και, αν απαιτείται, μια τοξικοφαρμακολογική μελέτη των αλλαγών που υπέστη η ουσία αυτή και, ενδεχομένως, ταυτοποίηση ή/και ποσοτικό προσδιρισμό των προϊόντων αποσυνδέσεως.

1.3. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των εκδόχων

Εφόσον αυτό είναι αναγκαίο, το ή τα έκδοχα υποβάλλονται, τουλάχιστον, σε ποιοτικό έλεγχο

Η διαδικασία του ελέγχου που προτείνεται για τη ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επιβεβαίωσης ότι αυτές περιλαμβάνονται στο παράρτημα της Υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/92 (Β' 233).

Όσον αφορά τα συντηρητικά είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο και κατώτατο όριό τους ενώ για τα υπόλοιπα συστατικά των εκδόχων που μπορούν να επιδράσουν δυσμενώς στις λειτουργίες του οργανισμού είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο όριό τους. Επίσης είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο και κατώτατο όριο για κάθε έκδοχο που μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα μιας δραστικής ουσίας, εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα διασφαλίζεται από άλλους ενδεδειγμένους ελέγχους.

1.4. Έλεγχος ασφαλείας

Εκτός από τους τοξικοφαρμακολογικούς ελέγχους που υποβάλλονται με την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στο φάκελο αναλύσεων περιλαμβάνονται και έλεγχοι ασφαλειείας, όπως έλεγχος στειρότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, εφόσον οι έλεγχοι αυτοί πρέπει να εκτελούνται ως έλεγχοι ρουτίνας για τον έλεγχο της ποιότητας του προϊόντος.

Ζ. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπουργικής απόφασης 378812/92 υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Πρέπει να δίνεται περιγραφή των μελετών με τις οποίες προσδιορίσθηκαν ο χρόνος ζωής, οι προτεινόμενες συνθήκες διατηρήσεως και οι προδιαγραφές στο τέλος του χρόνου ζωής που προτείνονται από τον αιτούντα.

Στην περίπτωση φαρμακούχων μειγμάτων ζωοτροφών, πρέπει να δίνονται επίσης πληροφορίες για το χρόνο ζωής των ζωοτροφών που παρασκευάζονται με τα προμείγματα αυτά, σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες χρήσεως.

Όταν ένα τελικό προϊόν πρέπει να ανασυσταθεί πριν να χορηγηθεί, πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του ανασυστημένου προϊόντος, υποστηριζόμενα και από σχετικά δεδομένα σταθερότητας.

Στην περίπτωση φιαλιδίων πολλών δόσεων, πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που να δικαιολογούν το χρόνο ζωής του φαρμάκου που παραμένει στο φιαλίδιο μετά το άνοιγμα.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποσυνθέσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και μεθόδους ελέγχου.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής στις συνιστώμενες συνθήκες διατηρήσεως και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος του χρόνου ζωής του τελικού προϊόντος κάτω από τις συνιστώμενες αυτές συνθήκες διατηρήσεως.

Πρέπει να υποδεικνύεται το μέγιστο ανεκτό επίπεδο προϊόντων αποσυνθέσεως στο τέλος του χρόνου ζωής.

Οποτεδήποτε θεωρείται ως υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεως μεταξύ προϊόντος και περιέκτη, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και περιέκτη, ιδιαίτερα δε αν πρόκειται για ενέσιμα προϊόντα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.

ΜΕΡΟΣ 3

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπ. απόφασης 378812/92 υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Οι δοκιμές να διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις περι ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θεσπίζονται από τηγν Υπ. Απόφαση 313314/1994 (Β' 52).

Α. Δοκιμασιες γιά την ασφάλεια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Ι. Εισαγωγή

Η τεκμηριωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να εμφαινει:

1. την πιθανή τοξικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνο ή ανεπιθύμητο αποτέλεσμα που μπορεί να επέλθει υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα. Τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να εκτιμώνται σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της προκύπτουσας παθολογικής καταστάσεως.

2. τα πιθανά επιβλαβή αποτελέσματα στον άνθρωπο από κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαραμακευτικού προϊόντος ή ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή και τις δυσκολιες που μπορεί να δημιουργήσουν τα κατάλοιπα αυτά στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων.

3. τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγηση του στα ζώα.

4. τους πιθανούς κινδύνους γιά το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του φαρμάκου.

Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και γενικεύσιμα. Εφόσον ενδείκνυται, κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες.

Επιπλέον, στους κλινικούς πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες του φαρμάκου και τους κινδύνους που είναι συνυφασμένοι με τη χρήση του.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορει να απαιτείται ο έλεγχος των μεταβολιτών της μητρικής ενώσεως εφόσον αυτοί παρουσιάζουν σημασία ως κατάλοιπα.

Όταν κάποιο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα, αυτό πρέπει να θεωρείται ως δραστικό συστατικό.

2. Φαρμακολογια

Φαρμακοδυναμική νοείται η μελέτη των μεταβολών που προκαλούνται από το φάρμακο στις λειτουργίες των οργάνων, είτε αυτές είναι φυσιολογικές είτε πειραματικώς τροποποιημένες.

Με τον όρο φαρμακοκινητική νοείται η μελέτη της τύχης των ουσιών στον οργανισμό και καλύπτει τη μελέτη απορρόφησης, κατανομής, βιομετασχηματισμού (ή μεταβολισμού) και απέκκρισης της ουσιας ή/και των μεταβολιτών της.

Συνεπώς, της τεκμηριώσεως ασφαλείας, θα προηγούνται πάντοτε στοιχεία λεπτομερή γιά φαρμακολογικές έρευνες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και κάθε σχετική πληροφορία προερχόμενη από κλινικές μελέτες στο ζώο προορισμού.

3. Τοξικολογια

3.Ι. Τοξικότητα σε εφάπαξ χορήγηση

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν γιά να προβλεφθούν:

- τα πιθανά αποτελέσματα από οξεία υπέρβαση δοσολογίας στο ζώο προορισμού,
- τα πιθανά αποτελέσματα από τυχαία χορήγηση στον άνθρωπο,
- οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες επανειλημμένης χορηγήσεως.

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση θα πρέπει να καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησης.

Οι μελέτες αυτές πρέπει να παραγματοποιούνται κανονικά σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών. Το ένα είδος θηλαστικού μπορεί να αντικαθίσταται, αν χρειάζεται, από ένα ζώο για το οποίο καί προορίζεται το φάρμακο. Κανονικά, πρέπει να μελετώνται δύο τουλάχιστον διαφορετικές οδοί χορηγήσεως. Η μία από αυτές μπορεί να είναι η ίδια ή παρόμοια με εκείνη που προτείνεται για το ζώο προορισμού. Εάν ο χρήστης του φαρμάκου υπάρχει ενδεχόμενο να εκτεθεί σε σημαντικό βαθμό σε αυτό, π.χ. με εισπνοή ή δερματική επαφή, θα πρέπει να μελετώνται και αυτές οι οδοι.

Για να μειωθεί ο αριθμός και η δοκιμασία που υφίστανται τα χρησιμοποιούμενα ζώα, αναπτύσσονται συνεχώς νέα πρωτόκολλα γιά τον έλεγχο της τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση. Οι μελέτες που πραγματοποιούνται με βάση τις νέες αυτές διαδικασιες εφόσον αυτές θεωρούνται έγκυρες είναι αποδεκτές, όπως επίσης και οι μελέτες που πραγματοποιούνται με διεθνώς καθιερωμένες αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

3.2. Τοξικότητα σε επανειλημμένη χορήγηση

Οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση προορίζονται να καταδείξουν τυχόν φυσιολογικές ή/και παθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από επανειλημμένη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή συνδυασμού δραστικών ουσιών υπό εξέταση και να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Στην περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση σε ζώα τα οποία δεν παράγουν τροφή για ανθρώπινη κατανάλωση, κανονικά είναι αρκετή μια μελέτη τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση σε ένα είδος πειραματοζώου. Η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσια. Η συχνότητα και η οδός χορηγήσεως όπως και η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσεως. Ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των δοκιμασιών και των επιλεγόμενων δοσολογιών.

Στην περιπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα παραγωγικά, η μελέτη θα πρέπει να διε-

ξάγεται σε δύο τουλάχιστον είδη, ένα από τα οποία θα πρέπει να μην είναι τρωκτικό. Ο ερευνητής δικαιολογεί την επιλογή των ειδών σε συνάρτηση με τις διαθέσιμες γνώσεις για το μεταβολισμό του προϊόντος στα ζώα και στον άνθρωπο. Η εξεταζόμενη ουσία χορηγείται από το στόμα. Η διάρκεια της δοκιμής είναι τουλάχιστον 90 ημέρες. Ο ερευνητής δηλώνει σαφώς και αιτιολογεί τη μέθοδο και τη συχνότητα χορηγήσεως όπως επίσης και τη διάρκεια των δοκιμασιών.

Η μέγιστη δόση πρέπει κανονικά να επιλέγεται με τρόπο ώστε να επιφέρει την εμφάνιση νοσηρών αποτελεσμάτων. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να προκαλεί οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην παρατήρηση της συμπεριφοράς, της αναπτύξεως, των αιματολογικών χαρακτηριστικών και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα απεκκριτικά όργανα, όπως επίσης και σε εκθέσεις νεκροψίας που συνοδεύονται από ιστολογικά δεδομένα. Η επιλογή και το εύρος κάθε ομάδας δοκιμών εξαρτάται από το είδος του χρησιμοποιούμενου ζώου και από το επίπεδο της τρέχουσας επιστημονικής γνώσεως.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν διερευνηθεί με βάση τις διατάξεις της παρούσας απόφασης οι δοκιμασίες επανειλημμένης χορηγήσεως μπορούν, εκτός αν οι δοκιμασίες τοξικότητας έχουν καταδείξει ενίσχυση τοξικότητας ή νέα τοξικά φαινόμενα, να τροποποιηθούν κατάλληλα από τον ερευνητή ο οποίος και αιτιολογεί τις τροποποιήσεις αυτές.

3.3. Ανοχή στο ζώο προορισμού

Πρέπει να παρέχονται λεπτομερή στοιχεία για κάθε ένδειξη δυσανεξίας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μελετών στο ζώο προορισμού σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του μέρους 4 κεφάλαιο Ι' τμήμα Β'. Οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα είδη και οι ράτσες των ζώων θα πρέπει να ταυτοποιούνται. Πρέπει επίσης να περιγράφεται λεπτομερώς και κάθε μη αναμενόμενη φυσιολογική μεταβολή.

3.4 Τοξικότητα στο επίπεδο της αναπαραγωγής συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης

3.4.Ι. Μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να ταυτοποιήσει πιθανές μεταβολές στην αναπαραγωγική λετιουργία αρρένων ή θηλέων ή επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους οι οποίες προκαλούνται από τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου ή ουσίας.

Στην περιπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται γιά παραγωγικά ζώα, η μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα τουλάχιστον είδος και σε δύο γενεές, συνήθως ενός τρωκτικού. Η ουσία ή το προϊόν, που είναι υπό μελέτη, χορηγείται σε άρρενα και θήλεα σε κατάλληλο χρόνο πριν από τη συνεύρεση. Η χορήγηση συνεχίζεται μέχρι τον απογαλακτισμό της γενεάς F2. Χρησιμοποιούνται τρία τουλάχιστον επίπεδα δόσεως. Η μέγιστη δόση επιλέγεται έτσι ώστε να επιφέρει εμφανή επιβλαβή αποτελέσματα. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγη βασίζεται στη γονιμότητα, στην κύηση και στη μητρική συμπεριφορά. Στα ζώα της γενεάς F1 παρατηρείται ο απογαλακτισμός, η αύξηση και η ανάπτυξη από τη σύλληψη μέχρι την ωριμότητα. Στα ζώα της γενεάς F2 παρατηρείται η ανάπτυξη μέχρι τον απογαλακτισμό.

3.4.2. Μελέτη των εμβρυοτοξικών αποτελεσμάτων συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης

Σε περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα από τα οποία λαμβάνεται τροφή για τον άνθρωπο, θα πρέπει να εκτελούνται μελέτες των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας. Οι μελέτες αυτές εκτελούνται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών, συνήθως ένα τρωκτικό και ένα κουνέλι. Οι λεπτομέρειες της δοκιμασίας (αριθμός ζώων, δόσεις, χρόνος χορήγησης και κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων) εξαρτώνται από την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η χορήγηση και από το επίπεδο στατιστικής αξιοπιστίας την οποία επιτυγχάνουν τα αποτελέσματα.

Η μελέτη του τρωκτικού πρέπει να συνδυάζεται με τη μελέτη των δράσεων επί της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Σε περιπτωση ουσιών ή φαρμάκων που δεν προορίζονται για χρήση σε ζώα από τα οποία λαμβάνεται τροφή για τον άνθρωπο, απαιτείται μια μελέτη των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας, σε τουλάχιστον ένα είδος, το οποίο μπορεί να είναι το ζώο προορισμού, αν το προϊόν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ζώα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για εκτροφή.

3.5. Μεταλλαξιογένεση

Οι δοκιμές μεταλλαξιογένεσης αποσκοπούν στην εκτίμηση της δυνατότητας των ουσιών να προκαλέσουν μεταβιβάσιμες μεταβολές στο γενετικό υλικό των κυττάρων.

Κάθε νέα ουσία που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να αξιολογείται ως προς τις μεταλλαξιογόνες ιδιότητες.

Ο αριθμός και ο τύπος των δοκιμών όπως και τα κριτήρια αξιολογήσεως των αποτελεσμάτων εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά την υποβολή της αιτήσεως.

3.6. Καρκινογένεση

Μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα απαιτούνται συνηθως για ουσίες στις οποίες εκτίθενται άνθρωποι και οι οποίες:

– έχουν στενή χημική συγγένεια με γνωστά καρκινογόνα,

– κατά τη διάρκεια δοκιμών μεταλλαξιογένεσης έδωσαν αποτελέσματα που αφήνουν υπόνοιες για ενδεχόμενα καρκινογόνα αποτελέσματα.

– εμφάνισαν ύποπτες εκδηλώσεις κατά τις δοκιμές τοξικότητας.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών καρκινογένεσης και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αιτησεως.

3.7. Εξαιρέσεις

Όταν ένα φάρμακο πρόοριζεται για τοπική χρήση, στο είδος προορισμού ερευνάται και η απορρόφηση από τον οργανισμό. Αν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση ειναι αμελητέα, οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση, οι δοκιμές τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να παραλειφθούν, εκτός και αν:

– με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως, πρέπει να αναμένεται κατάποση του φαρμάκου από το ζώο,

ή

– το φάρμακο μπορεί να περάσει σε βρώσιμο προϊόν προερχόμενο από το υπό θεραπεία ζώο (ενδομαστικά προϊόντα).

4. Άλλες απαιτήσεις

4.1. Ανοσοτοξικότητα

Εφόσον τα αποτελεσμάτα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των μελετών επανειλημμένης χορήγησης σε ζώα περιλαμβάνουν συγκεκριμένες μεταβολές στα βάρη ή/και ιστολογικές μεταβολές λεμφοειδών οργάνων και αλλαγές στην κυτταρική κατάσταση λεμφοειδών ιστών, του μυελού των οστών ή των περιφερειακών λευκοκυττάρων, ο ερευνητής πρέπει να εξετάσει την ανάγκη για πρόσθετες μελέτες των αποτελεσμάτων του προϊόντος στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών αυτών και κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αιτησεως.

4.2. Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων

4.2.1. Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου

Οι μικροβιολογικοί κινδυνοι που παρουσιάζουν κατάλοιπα αντιμικροβιακών ενώσεων γιά την εντερική χλωρίδα των ανθρώπων ερευνώνται σύμφωνα με το επίπεδο επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

4.2.2. Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανικές επεξεργασίες τροφίμων

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν δοκιμές για να διαπιστωθεί αν τα κατάλοιπα προκαλούν δυσκολίες που επηρεάζουν τεχνολογικές διαδικασίες στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων.

4.3. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα στη θεραπεία ανθρώπων. Εάν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, θα πρέπει να γίνεται μία έκθεση για όλα τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθυμήτων ενεργειών) στους ανθρώπους και για την αιτία τους, στο βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικά για την αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου, υπό το φως ενδεχομένως πειραματικών αποτελεσμάτων βιβλιογραφικών κειμένων. Αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμάκων αυτά τα ίδια δεν χρησιμοποιούνται ή δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως φάρμακα για θεραπεία των ανθρώπων, πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι.

5. Οικοτοξικότητα

5.1. Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορει να έχει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφυλάξεως που μπορεί να χρειάζονται για την ελάττωση των κινδύνων αυτών.

5.2. Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας ειναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφοριας για κτηνιατρικό φάρμακο, εκτός από αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 6 περ. ι' της Υπ. απόφασης 378812/92.

5.3. Η εκτίμηση αυτή διενεργείται κανονικά σε δύο φάσεις.

Στη πρώτη φάση, ο ερευνητής εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του προϊόντος, των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον, λαμβάνοντας υπόψη:

– το είδος προορισμού και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ. μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση),

– τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα,

– την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστώντα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεινόμενη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών,

– την καταστροφή των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

5.4. Σε μια δεύτερη φάση, λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές ή/και τοξικολογικές ιδιότητες της ενώσεως που έχουν συλλεγεί κατά τη διεξαγωγή άλλων ελέγχων και δοκιμασιών που απαιτούνται από την παρούσα απόφαση, ο ερευνητής εξετάζει αν απαιτείται η περαιτέρω ειδική διερεύνηση των αποτελεσμάτων του προϊόντος σε συγκεκριμένα οικοσυστήματα.

5.5. Κατά περίπτωση, περαιτέρω έρευνες μπορεί να απαιτούνται για:

– την τύχη και τη συμπεριφορά στο έδαφος,

– την τύχη και τη συμπεριφορά στο νερό και στον αέρα,

– τα αποτελέσματα στους υδρόβιους οργανισμούς,

– τα αποτελέσματα σε άλλους ζωϊκούς οργανισμούς εκτός των ειδών για τα οποία προορίζονται.

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα V Π.Δ. 329/83 (Α' 118 και 140), όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την Υ.Α. ΑΧΣ 480/93 (Β' 539) και όπου το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς ανεγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή/και το ή τα δραστικά του συστατικά ή/και τους απεκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι των δοκιμών και τα κριτήρια γιά την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτησεως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμών ασφάλειας περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

α) μια εισαγωγή με την οποία να τίθεται το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή,

β) λεπτομερή περιγραφή της υπό μελέτη ουσίας που να περιλαμβάνει:

– την κοινή διεθνή ονομασία,

– τις διεθνεί μονάδες (ονοματολογία κατά IUPAC),

– την ονομασία κατά CAS,

– τη θεραπευτική και φαρμακολογική ταξινόμηση,

– συνώνυμα και συντμήσεις,

– το συντακτικό τύπο,
– το μοριακό τύπο,
– το μοριακό βάρος,
– το βαθμό καθαρότητας,
– ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμείξεων,
– περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων,
– το σημείο τήξεως,
– το σημείο ζέσεως,
– την τάση ατμών,
– τη διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας,
– την πυκνότητα,
– τα φάσματα διαθλάσεως, περιστροφής, κ.λ.π.

γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποιο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη φυλή ή το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατάν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβιώσεως και διατροφής τους, αναφέροντας μεταξύ άλλων και αν είναι απηλλαγμένα από ειδικά παθογόνα (SPF),

δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτέλεσματα να αξιολογηθούν επισταμένως ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Εν είδει επεξηγήσεως, τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται και από απεικονίσεις,

ε) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις,

ζ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανομένων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια της ουσίας, το περιθώριο ασφαλείας στο εξεταζόμενο ζώο και στο ζώο προορισμού και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες την περίοδο εφαρμογής της, τα επίπεδα της δραστικής δόσεως και τυχόν ασυμβατότητες.

η) λεπτομερή περιγραφή και επισταμένη εξέταση των αποτελεσμάτων της μελέτης γιά την ασφάλεια των καταλοίπων στα τρόφιμα και των επιπτώσεών της στην εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο. Η εξέταση αυτή πρέπει να συνοδεύεται από προτάσεις ώστε να διασφαλισθεί ότι κάθε κίνδυνος για τον άνθρωπο εξαλείφεται με την εφαρμογή διεθνώς ανεγνωρισμένων κριτηρίων αξιολογήσεως, π.χ.: δόση χωρίς επίδραση στο ζώο, προτάσεις για επιλογή συντελεστή ασφαλείας και ανεκτή ημερήσια δόση)(ADI),

θ) επισταμένη εξέταση τυχόν κινδύνων για πρόσωπα που παρασκευάζουν το προϊόν ή το χορηγούν στα ζώα, συνοδευόμενη από προτάσεις για ενδεικνυόμενα μέτρα για την ελάττωση των κινδύνων αυτών,

ι) επισταμένη εξέταση των κινδύνων που μπορεί να παρουσιάζει για το περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, συνοδευόμενη από κατάλληλες προτάσεις για την ελάττωση του κινδύνου αυτού,

κ) κάθε αναγκαία πληροφορία για να καταστεί όσο το δυνατόν σαφέστερη στους κλινικούς η χρησιμότητα του προτεινόμενου προϊόντος. Η εξέταση θα συμπληρώνεται από προτάσεις για τις παρενέργειες και την πιθανή θεραπεία οξέων τοξικών καταστάσεων σε ζώα στα οποία χορηγείται το προϊόν,

λ) μια συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών, που αναφέρονται παραπάνω, με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη του συνόλου των αποτελεσμάτων των σχετικών δοκιμών ασφαλείας και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

Β. Τεκμηρίωση για κατάλοιπα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για τους σκοπούς της παρούσας απόφασης, ως «κατάλοιπα» νοούνται όλα τα δραστικά συστατικά ή οι μεταβολίτες τους που παραμένουν στο κρέας ή σε άλλα τρόφιμα που παράγονται από ζώα στα οποία έχει χορηγηθει το υπόψη φάρμακο.

Σκοπός των μελετών γιά τα κατάλοιπα είναι να προσδιορισθεί αν, και αν συμβαίνει αυτό υπό ποιες συνθήκες και σε ποιό βαθμό, στα τρόφιμα που παράγονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή παραμένουν κατάλοιπα καί να καθορισθεί η περίοδος αναμονής που πρέπει να τηρείται ώστε να αποφεύγεται κάθε κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία ή/και δυσκολίες στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων.

Για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα, πρέπει να ερευνάται αν στα υπό θεραπεία ζώα παραμένουν κατάλοιπα στις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως και να ερευνώνται τα αποτελέσματα των καταλοίπων αυτών.

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται γιά χρήση σε παραγωγικά ζώα, η τεκμηριωση ως προς τα κατάλοιπα πρέπει να εμφαίνει:

1. σε ποιό βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του παραμένουν στους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στα τρόφιμα που λαμβάνονται από αυτό,

2. ότι για την εξάλειψη καθε κινδύνου για την υγεία του καταναλωτή τροφίμων, προερχομένων από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή ή δυσκολιών στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, είναι δυνατόν να καθορισθούν ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στα πλαίσια των εφαρμοζομένων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων,

3. ότι υπάρχουν διαθέσιμες πρακτικές αναλυτικές μέθοδοι κατάλληλες για χρήση ρουτίνας με σκοπό τον έλεγχο της τήρησης του χρόνου αναμονής.

2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων

2.Ι. Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, βιομετασχηματισμός, απέκκριση)

Σκοπός των φαρμακοκινητικών μελετών για τα κατάλοιπα των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι να εκτιμηθεί η απορρόφηση, η κατανομή, ο βιομετασχηματισμός και η απέκκριση του φαρμάκου στο ζώο προορισμού.

Το τελικό προϊόν ή παρασκεύασμα ισοδύναμο από βιολογικής απόψεως, χορηγείται στο ζώο προορισμού στη μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Πρέπει να περιγράφεται πλήρως ο βαθμός απορροφήσεως του φαρμάκου, σε συνάρτηση με τον τρόπο χορηγήσεως. Εάν καταδειχθεί ότι η απορρόφηση από τον οργανισμό ενός φαρμάκου που προορίζεται για τοπική χρήση είναι αμελητέα, τότε δεν απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για κατάλοιπα.

Περιγράφεται επίσης η κατανομή του φαρμάκου στο ζώο προορισμού ενώ πρέπει να εξετάζεται και η πιθανότητα δέσμευσης με πρωτεΐνη πλάσματος ή η μεταφορά του στο γάλα ή στα αυγά όπως επίσης και η πιθανότητα συσσώρευσης λιπόφιλων ενώσεων.

Πρέπει να περιγράφονται οι οδοί απεκκρίσεως του φαρμάκου από το ζώο προορισμού ενώ πρέπει να ταυτοποιούνται και να χαρακτηρίζονται οι κύριοι μεταβολίτες.

2.2. Απομάκρυνση των καταλοίπων

Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία μετράει την ταχύτητα με την οποία τα κατάλοιπα απομακρύνονται από το ζώο μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου, είναι να καταστήσει δυνατό τον καθορισμό χρόνου αναμονής.

Η συγκέντρωση των καταλοίπων πρέπει να προσδιορίζεται σε διάφορες χρονικές στιγμές μετά από την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου στο εξεταζόμενο ζώο με κατάλληλες φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, πρέπει δε να προσδιορίζεται ο τρόπος εργασίας όπως και η αξιοπιστία και ευαισθησία της μεθόδου.

3. Συνήθης αναλυτική μέθοδος γιά την ανίχνευση των καταλοίπων

Πρέπει να προτείνονται αναλυτικές μέθοδοι οι οποίες να μπορούν να εφαρμοσθούν κατά τη διάρκεια μιας εξετάσεως ρουτίνας και οι οποίες να έχουν ένα επίπεδο ευαισθησίας που να δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύονται με βεβαιότητα τυχόν παραβιάσεις των νόμιμων μέγιστων επιτρεπόμενων οριων καταλοιπων.

Η προτεινόμενη αναλυτική μέθοδος πρέπει να περιγράφεται με λεπτομέρειες. Πρέπει να είναι έγκυρη και αρκετά απλή ώστε να μπορεί να χρησιμοποιείται υπό κανονικές συνθηκες ελέγχου ρουτίνας των καταλοίπων.

Πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

– η εξειδίκευση,
– η ορθότητα, περιλαμβανομένης της ευαισθησίας
– η ακρίβεια,
– το όριο ανιχνεύσεως
το όριο ποσοτικού προσδιορισμού
– πρακτικότητα και ικανότητα εφαρμογής στις συνήθεις εργαστηριακές συνθήκες
– ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες

Η καταλληλότητα της προτεινόμενης αναλυτικής μεθόδου εκτιμάται βάσει του επιπέδου των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτησεως.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

Όπως και σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμασιών γιά τα κατάλοιπα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

α) μια εισαγωγή που να θέτει το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή

β) λεπτομερή ταυτοποίηση του προϊόντος στην οποια να συμπεριλαμβάνεται:
– η σύνθεση,
– η καθαρότητα,
– η ταυτοποίηση παρτίδας,
– η σχέση με το τελικό προϊόν,
– η ειδική δραστικότητα και η ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών,
– η θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο

γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποιο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, και αν ειναι δυνατόν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβιώσεως και διατροφής τους

δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μή. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επισταμένως ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται από απεικονίσεις

ζ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανόμενων αποτελεσμάτων, συνοδευόμενη από προτάσεις σχετικά με τα μέγιστα όρια καταλοίπων γιά τις δραστικές ουσίες που περιέχονται στο προϊόν, προσδιοριζοντας το κατάλοιποιχνηθέτη και τους αντιστοιχους ιστούς–στόχους, όπως επισης και προτάσεις γιά τους χρόνους αναμονής που απαιτούνται ώστε να διασφαλισθει ότι στα τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα που εχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή δεν εχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να αποτελέσουν κινδυνο γιά τους καταναλωτές

η) μια συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών που αναφέρονται παραπάνω με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζι με λεπτομερή σύνοψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών των καταλοιπων και ακριβεις βιβλιογραφικές παραπομπές.

ΜΕΡΟΣ 4

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεια και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν τις αιτήσεις γιά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 6 σημ. ι) της Υ. απ. 378812/92 υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις των κεφαλαιων I, II και III κατωτέρω.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Απαιτούνται προκλινικές μελέτες γιά να προσδιορισθει η φαρμακολογική δραστικότητα και η ανοχή του φαρμάκου.

Α. Φαρμακολογία

Α. I. Φαρμακοδυναμική

Η μελέτη της φαρμακοδυναμικής ακολουθει δύο διάκριτες προρείες προσεγγίσεως

Κατά πρώτον, περιγράφονται επαρκώς ο μηχανισμός δράσεως και οι φαρμακολογικές ενέργειες στις οποίες βασίζεται στην πράξη η συνιστώμενη αίτηση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (χρησιμοποιώντας π.χ. καμπύλες δόσεως–αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου–αποτελέσματος, κ.λ.π.) και, αν ειναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστικότητα ειναι πολύ γνωστή. Εάν ένα δραστικό συστατικό παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η διαφορά πρέπει να ειναι αποδεδειγμένη και στατιστικώς σημαντική.

Κατά δεύτερο, ο ερευνητής παρέχει μια γενική φαρμακολογική εκτίμηση του δραστικού συστατικού, με ειδική

αναφορά στην πιθανότητα παρενεργειών. Γενικώς, ερευνώνται οι κύριες λειτουργιες.

Ο ερευνητής πρέπει να προσδιοριζει τα αποτελέσματα της οδού χορηγήσεως της σύνθεσης, κ.λ.π., στη φαρμακολογική δραστικότητα του δραστικού συστατικού.

Οι έρευνες πρέπει να εντατικοποιούνται, όταν η συνιστώμενη δόση προσεγγίζει τη δόση η οποία ενδέχεται να προκαλέσει επιδράσεις.

Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός κι αν ειναι τυποποιημένες διαδικασίες, πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει την εγκυρότητά τους. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με σαφή τρόπο και, γιά ορισμένες δοκιμές, πρέπει να δίδεται η στατιστική σημαντικότητά τους.

Εκτός αν υπάρχει επαρκής αιτιαλόγηση, κάθε ποσοτική τροποποίηση αποκρίσεων που προκύπτουν από επανειλημμένη χορήγηση της ουσίας πρέπει να διερευνάται και αυτή.

Είναι δυνατόν να προωθηθούν φαρμακευτικοί συνδυασμοί ειτε γιά φαρμακολογικούς λόγους ειτε λόγω κλινικών ενδειξεων. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμικη ή/και φαρμακοκινητική μελέτη πρέπει να καταδεικνύουν τις αλληλεπιδράσεις εκεινες που καθιστούν αυτό τούτο το συνδυασμό καποιας αξιας γιά κλινική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, οπου ζητειται επιστημονική αιτιολάγηση γιά το φαρμακευτικό συνδυασμό μέσω κλινικού πειραματισμού, η έρευνα πρέπει να προσδιορίζει αν τα αποτελέσματα που προσδοκώνται από το συνδυασμό μπορούν να καταδειχθούν σε ζώα και να ελέγχει τουλάχιστον τη σπουδαιότητα των αντενεργειών. Εάν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει κάποια νέα δραστική ουσια, η τελευταια πρέπει προηγουμένως να μελετάται σε βάθος.

Α.2. Φαρμακοκινητική

Ορισμένες βασικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες σχετικές με κάποια νέα ισχύουσα αρχή είναι εν γένει χρήσιμες σε κλινικό πλαίσιο.

Οι στόχοι της φαρμακοκινητικής μπορούν να χωρισθούν σε δύο βασικές ομαδες:

Ι) περιγραφική φαρμακοκινητική με σκοπό την αξιολόγιιση βασικών παραμέτρων όπως η απομάκρυνση από το σώμα, ο ή οι όγκοι κατανομής, μέσος χρόνος παραμονης κ.λ.π.,

ΙΙ) χρήση των παραμέτρων αυτών γιά να διερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ δοσολογίας, συγκεντρώσεως στο πλάσμα και στους ιστούς και φαρμακολογικά, θεραπευτικά ή τοξικά αποτελέσματα

Σε ζώα στόχους, οι φαρμακοκινητικές μελέτες ειναι κατά κανόνα αναγκαίες προκειμένου τα φάρμακα να χρησιμοποιούνται με τη μεγαλύτερη δυνατη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Οι μελέτες αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες γιά την υποβοήθηση του κλινικού να προσδιορίσει το δοσολογικό καθεστώς (οδός και τόπο χορήγησης, δόση, ενδιάμεσα δόσεων, αριθμό χορηγήσεων, κλπ) και να υιοθετήσει καθεστώτα δοσολογίας ανάλογα με ορισμένες μεταβλητές του πληθυσμού (π.χ. ηλικια, ασθένεια). Οι μελέτες αυτές μπορεί να είναι αποτελεσματικότερες σε ορισμένα ζώα και παρέχουν εν γένει περισσότερες πληροφορίες από τις κλασικές μελέτες τιτλοδοτήσεως δόσεως.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που εχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας απόφασης, δεν απαιτούνται μελέτες φαρμακοκινητικής γιά το σταθερό συνδυασμό αν μπορει να αιτιολογηθει ότι η χορήγηση των δραστικών συστατικών ως σταθερός συνδυασμός δεν αλλάζει τις φαρτακοκοκινητικές τους ιδιότητες.

Α.2.Ι. Βιοδιαθεσιμότητα/Βιοϊσοδυναμία

Στις ακόλουθες περιπτώσεις πρέπει να αναλαμβάνονται οι κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας γιά τον προσδιορισμό της βιοϊσοδυναμιας όταν συγκρίνεται ένα ανασυντεθέν προϊόν με το ήδη υπάρχον,

- όταν συγκρίνεται μία νέα μέθοδος ή οδός χορηγήσεως με μια ήδη καθιερωμένη,
- σε όλες τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 6 περ. ι) σημεία αα, ββ, και γγ της Υπ. απόφασης 378812/92

Β. Ανοχή στο ζώο προορισμού

Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία εκτελείται σε όλα τα ζωικά ειδη γιά τα οποία προοριζεται το το φάρμακο, είναι να διενεργηθούν σε όλα αυτά τα ζωικά είδη τοπικές και γενικές δοκιμασίες ανοχής, με σκοπό να προσδιορισθεί μία αρκετά ευθεία ανεκτή δοσολογία που να επιτρέπει τον καθορισμό ικανού περιθωρίου ασφαλείας καθώς και των κλινικών συμπτωμάτων δυσανεξίας χρησιμοποιώντας την ή τις συνιστώμενες οδούς, στο μέτρο που αυτό μπορει να επιτευχθει αυξάνοντας τη θεραπευτική δόση ή/και τη διάρκεια της θεραπειας. Η έκθεση γιά τις : δοκιμές πρέπει να περιέχει όσο το δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες γιά τα αναμενόμενα φαρμακολογικά αποτελέσματα και τις δυσμενείς ανεπιθύμιτες ενέργειες. Οι τελευταίες εκτιμούνται, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα χρησιμοποιούμενα ζώα μπορεί να είναι πολύ μεγάλης αξίας.

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέσω της συνιστωμενης οδού χορηγήσεως.

Γ. Ανθεκτικότητα

Στην περιπτωση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή θεραπεία μολυσματικών ασθενειών ή παρασιτικών προσβολών σε ζώα, ειναι αναγκαία η παροχή στοιχείων σχετικών με την εμφάνιση ανθεκτικών οργανισμών.

ΚΕΦΑΛΙΑΟ ΙΙ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Ι. Γενικές αρχές

Σκοπός των κλινικών δοκιμών ειναι να καταδειξουν ή επαληθεύσουν το αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη χορήγηση της συνιστωμένης δόσεως, να προσδιορίσουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις του ανάλογα με το είδος, ηλικια, ράτσα και φύλο, τις κατευθύνσεις, όσον αφορά τις χρήσεις του, κάθε τυχόν παρενέργειά του και την ασφάλεια και ανοχή του σε κανονικές συνθήκες χρήσεως.

Στο μέτρο του δυνατού, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται σε ζώα μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές). Το λαμβανόμενο αποτέλεσμα πρέπει να συγκρίνεται με ένα Placebo ή με το αποτέλεσμα απουσίας θεραπευτικής αγωγής ή με το αποτέλεσμα ενός εγκεκριμένου φαρμακευτικού προϊόντος γνωστού γιά την θεραπευτική του αξία. Ολα τα αποτελέσματα, θετικά ή αρνητικά, πρέπει να αναφέρονται.

Πρέπει να διευκρινίζονται οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται γιά τη διάγνωση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται χρησιμοποιώντας ποσοτικά ή συμβατικά κλινικά κριτήρια. Πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι και να αιτιολογούνται.

Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που προορίζεται πρωταρχικώς να χρησιμοποιείται γιά βελτιωτικό αποδόσεως, πρέπει να δινεται ιδιαιτερη προσοχή:

– στην απόδοση της ζωικής παραγωγής,

– στην ποιότητα της ζωικής παραγωγής (οργανοληπτικές, διατροφικές, υγειονολογικές και τεχνολογικές ιδιότητες)

– στην διατροφική αποτελεσματικότητα καί στην αύξηση του ζώου,

– στην γενική κατάσταση της υγείας του ζώου

Τα πειραματικά δεδομένα πρέπει να επαληθεύονται με δεδομένα που λαμβάνονται κάτω από πρακτικές συνθήκες, Όταν, όσον αφορά συγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτών μπορει να αποδείξει άτι δεν είναι σε θέση να παρέκει ολοκληρωμένα στοιχεία ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα διότι:

α) οι ενδείξεις γιά τις οποίες προορίζεται το υπόψη προϊόν συναντώνται τόσο σπάνια ώστε λογικά να μη μπορεί να αναμένεται από τον αιτούντα να παρέχει ' ολοκληρωμένες αποδείξεις

β) με βάση το παρόν επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν μπορούν να παρασχεθούν ολοκληρωμένες πληροφορίες, η άδεια εμπορίας χορηγείται μόνο υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α) το υπόψη φάρμακο πρέπει να χορηγείται μόνο με κτηνιατρική συνταγή και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χορηγείται μόνο κάτω από αυστηρή κτηνιατρική επίβλεψη

β) το ένθετο με τις οδηγίες χρήσεως και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία πρέπει να επισύρει την προσοχή του κτηνιάτρου στο γεγονός ότι, κάτω απά ορισμένες συγκεκριμένες απόψεις, τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεια σχετικά με τουπόψη φαρμακευτικό προϊόν ειναι ακόμη ανεπαρκή.

2. Εκτέλεση των δοκιμασιών

Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμών το οποιο και θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά η οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών καθόλη τη διάρκεια των δοκιμών. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

Πριν να αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμή, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημερώσεως συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμής.

Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλό, οι διατάξεις των άρθρων 42 έως 46 Υπ. απόφασης 378812/92 γιά την επισήμανση των κτηνιατρικών φααρμάκων εφαρμόζονται, κατ' αναλογία, και στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προοριζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική κλινική δοκιμή μόνο».

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασια, ο φάκελος γιά την αποτελεσματικότητα πρέπει να περιλαμβάνει μια εισαγωγή η οποία να θέτει το θέμα και να συνοδεύεται από οποιαδήποτε χρήσιμη βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

Η προκλινική και κλινική τεκμηρίωση πρέπει να ειναι αρκετά λεπτομερής ώστε να παρέχει τη δυνατότητα γιά κρίση στο θέμα. Πρέπει να αναφέρονται όλες οι μελέτες καί δοκιμές, άσχετα αν ειναι ευνοϊκές ή όχι για τον αιτούντα.

Ι. Στοιχεία προκλινικών παρατηρήσεων

Εφόσον είναι δυνατόν, πρέπει να δίνονται στοιχεία για τα αποτελέσματα:

α) δοκιμασιών που καταδεικνύουν φαρμακολογικές δράσεις

β) δοκιμασιών που καταδεικνύουν τους φαρμακολογικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα

γ) δοκιμασιών που καταδεικνύουν τις κύριες φαρμακοκινητηκές διεργασίες.

Εάν κατά τη πορεία των δοκιμασιών παρατηρούνται μη αναμενόμενα αποτελέσματα, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς.

Επιπλέον, σε όλες τις προκλινικές μελέτες, πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:

α) μία περίληψη

β) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να δίδεται περιγραφή των χρησιμοποιουμένων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τον αριθμό, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, ταυτοποίση των ζώων, δόση, οδός και χρονοδιάγραμμα χορήγησης

γ) στατιστική ανάλουση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται

δ) αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις για οποιαδήποτε ολική ή μερική παράλειψη αυτών των στοιχείων.

2.1. Στοιχεία κλινικών παρατηρήσεων

Όλα τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται από καθένα από τους ερευνητές σε ξεχωριστά φύλλα εκθέσεως, στην περίπτωση ατομικής θεραπευτικής αγωγής και σε συλλογικά φύλλα εκθέσεως, στην περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής.

Τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται με την ακόλουθη μορφή:

α) όνομα, διεύθυνση, ειδικότητα και τίτλοι του ερευνητή

β) τόπος και χρονολογία της θεραπευτικής αγωγής όνομα και διεύθυνση του κατόχου των ζώων

γ) στοιχεία γιά το πρωτόκολλο δοκιμών με περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλαμβανομένων και μεθόδων χρησιμοποίησης τυχαίων και τυφλών δειγμάτων, λεπτομέρειες ως προς την οδό χορήγησης, χρονοδιάγραμμα χορήγησης, δόση, ταυτοποίηση των πειραματοζώων, είδος, ράτσα ή γένος, ηλικια, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση

δ) μέθοδος εκτροφής και διατροφής, με δήλωση της σύνθεσης της τροφής και της φύσεως και ποσότητας τυχόν προσθέτων που περιέχονταν στις κτηνοτροφές

ε) ιστορικό της περιπτώσεως (κατά το δυνατόν), εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεμπιπτουσών ασθενιών

ζ) διάγνωση καί χρησιμοποιηθέντα προς τούτο μέσα

η) συμπτώματα και σοβαρότητα της ασθένειας, αν ειναι δυνατόν, με βάση συμβατικά κριτήρια

θ) επακριβής ταυτοποίηση του χρησιμοποιηθέντος κατά τη δοκιμή παρασκευάσματος κλινικής δοκιμής

ι) δόση του φαρμάκου, μέθοδος, οδός και συχνότητα χορηγήσεως και προφυλάξεις, κατά περίπτωση, που ελήφθησαν κατά τη χορήγηση (διάρκεια εγχύσεως κ.λ.π.)

κ) διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και περιοδος μετέπειτα παρατηρήσεως

λ) κάθε στοιχείο σχετικό με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη) που χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της εξετάσεως, είτε πριν είτε ταυτάχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν και, στην τελευταία περίπτωση, στοιχεία για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις

μ) όλα τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών (συμπεριλαμβανομένων και των μη ευνοικών και των αρνητικών) με πλήρη αναφορά των κλινικών παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστικότητας (εργαστηριακές αναλύσεις, φυσιολογικές δοκιμασίες) ,που απαιτούνται γιά την αξιολόγηση της αιτήσεως. Πρέπει να προσδιορίζονται οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές και να εξηγείται η σημασία τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα (π.χ. διαφοροποίηση μεθόδου, διαφοροποίηση μεταξύ ατόμων ή αποτελεσμάτων της θεραπείας). Η κατάδειξη του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος σε ζώα δεν αποτελεί επαρκές στοιχείο για την αιτιολόγηση εξαγωγής συμπερασμάτων για οποιοδήπτε θεραπευτικό αποτέλεσμα

ν) κάθε στοιχείο για τις μη σκοπούμενες δράσεις που παρατηρούνται, επιζήμιες ή όχι και για κάθε τυχόν μέτρο που ελήφθη σχετικά. Αν ειναι δυνατόν, πρέπει να ερευνάται η σχέση αιτίου -αποτελέσματος

ξ) επίδραση στη λειτουργία του ζώου (π.χ. παραγωγή αυγών, παραγωγή γάλακτος καί αναπαραγωγική λειτουργία)

ο) επιδράσεις στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, ειδικότερα στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως βελτιωτικά επιδόσεων

π) συμπέρασμα για κάθε ανεξάρτητη περιπτωση ή, σε περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής, για κάθε συλλογική περίπτωση

Τυχόν παράλειψη μιάς ή περισσοτέρων από τα στοιχεια α) έως π) πρέπει να αιτιολογείται

Ο υπεύθυνος γιά την κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε τα πρωτότυπα έγγραφα, που απετέλεσαν τη βάση των παρασχεθέντων στοιχειων, να διατηρούνται για πέντε χρόνια τουλάχιστον, αφότου το προϊόν δεν ειναι πλέον εγκεκριμένο.

2.2. Σύνοψη και συμπεράσματα των κλινικών παρατηρήσεων

Για κάθε κλινική δοκιμή, οι κλινικές παρατηρήσεις θα συνοψίζονται σε μια σύνοψη των δοκιμών και των αποτελεσμάτων τους, με την παράθεση ειδικότερα :

α) του αριθμού των ελέγχων, του αριθμού των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ειτε ατομικώς με μια ταξινόμηση κατά είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία και φύλο

β) του αριθμού των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους γιά την απόσυρση αυτή

γ) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν:

– δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία, – τους δόθηκε placebo

τους δόθηκε κάποιο άλλο εγκεκριμένο φάρμακο γνωστού αποτελέσματος,

– τους δόθηκε το ενεργό συστατικό που ευρίσκεται υπό μελέτη σε διαφορετικές αναλογιες ή με διαφορετική οδό χορήγησης

δ) της συχνότητας των παρατηρηθεισών παρενεργειών

ε) παρατηρήσεων ως προς το αποτέλεσμα στην απόδοση (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική λετιουργία και ποιότητα τροφίμου)

ζ) στοιχείων σχετικών με εξετασθέντα ζώα που μπορεί να ειναι αυξημένου κινδύνου λόγω της ηλικίας τους, του τρόπου εκτροφής ή διατροφής τους, ή του σκοπού γιά τον οποίο προορίζονται ή ζώα των οποιων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ειδική θεώρηση

η) μιας στατιστικής αξιολογήσεως των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό της δοκιμής.

Τελικά, ο ερευνητής πρέπει να εξάγει γενικά συμπεράσματα από τις πειραματικές αποδειξεις, εκφράζοντας τη γνώμη του ως προς το αβλαβές του φαρμάκου, υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, το θεραπευτικό του αποτέλεσμα και κάθε χρήσιμη πληροφορία σχετική με ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια θεραπειας και, κατά περίπτωση, τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα φάρμακα ή πρόσθετα ζωοτροφών, όπως επίσης τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπεία καaι τα κλινικά συμπτώματα υπερδοσολογίας.

Στην περίπτωση σταθερών προϊόντων συνδυασμού, ο ερευνητής πρέπει επίσης να εξάγει συμπεράσματα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος σε σύγκριση με τη χωριστή χορήγηση των εμπεριεχομένων δραστικών συστατικών.

3. Έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα

Η έκθεση συμπερασμάτων εμπερογνώμονα πρέπει να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση όλων της προκλινικής και κλινικής τεκμηριώσεως με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χράνο υποβολής της αιτήσεως, μαζί με λεπτομερή περίληψη των αποτελεσμάτων των ελέγχων και δοκιμών και επακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

ΤΜΗΜΑ ΙΙ

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Χωρίς προκατάληψη, ως προς τα ειδικά απαιτούμενα που τέθηκαν από τη νομική επιτροπή για την καταπολέμηση και εκρίζωση των νοσημάτων των ζώων, τα ακόλουθα απαιτούμενα θα εφαρμόζονται για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα

ΜΕΡΟΣ 5

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

Α. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ

Η ταυτότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμα-

κευτικού προϊόντος που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία του ή των δραστικών συστατικών του μαζί με την ισχύ και τη φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και οδό χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίασης γιά πώληση του φαρμάκου.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών και των τόπων οπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια κατασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών συστατικών) και κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηριώσεως που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, κατά περιπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλονται και αντίγραφα εγγράφου που αποδεικνύει ότι ο παρασκευαστής έχει την άδεια να παράγει ανοσολογσικά κτηνιατρικά προϊόντα, όπως οριζεται στο άρθρο 23 της Υπ. απόφασης 378812/92 (με βραχεία περιγραφή του τόπου παραγωγής). Περαιτέρω, δίνεται ο κατάλογος οργανισμών που χρησιμοποιούνται στον τόπο παραγωγής.

Ο αιτών υποβάλλει κατάλογο χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6α της Υπ. απόφασης 378812/92 όπως εγκρίθηκαν από κράτη μέλη καί κατάλογο χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΤΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μία περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 6α της Υπ.Απόφασης 378812/92

Επιπλέον, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος μαζί με φύλλο οδηγιών χρήσεως, οπου απαιτείται.

Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 8 της Υπ. απόφασης 378812/92 πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνωμόνων για όλες τις πλευρές της τεκμηρίωσης.

Η έκθεση συνίσταται σε κριτική αξιολόγηση των διαφόρων ελέγχων ή/και δοκιμών που έγιναν σύμφωνα με την παρούσα οδηγια και προβάλλει όλα τα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση. Ο εμπειρογνώμονας πρέπει να εκφέρει γνώμη ως προς το εάν υπάρχουν επαρκείς εγγυήσεις στο θέμα της ποιότητας, της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εξεταζόμενου προϊόντος. Η απλή πραγματολογική περιληψη δεν ειναι επαρκής.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται με τη μορφή, εφόσον είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων σε προσάρτημα που επισυνάπτεται στην έκθεση του εμπειρογνώμονα. Η έκθεση και οι περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση συντάσσεται από επιστήμονα/τεχνικό με τα κατάλληλα προσόντα καί εμπειρία. Φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνοδεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τη μόρφωση, την εκπαίδευση καί την επαγγελματική εμπείρια του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

ΜΕΡΟΣ 6
ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ) ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να ανταποκρίνονται στο τρέχον επίπεδο επιστημονικής προόδου και να είναι έγκυρες, να παρέχονται δε τα αποτελέσματα των μελετών ως προς την εγκυρότητα των μεθόδων.

Όλες οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται, όσο λεπτομερώς απαιτείται, ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν και από κάποιο σχήμα. Οι χημικοί τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων πρέπει να συμπληρώνονται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής. Σε περίπτωση που οι δοκιμές περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή ή στην ελληνική φαρμακοποιία η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με συγκεκριμένη παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία.

Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 6 της Υπ. απόφασης 378812/92 υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

1. Ποιοτικά στοιχεία

Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:
- του ή των δραστικών συστατικών,
- των συστατικών των ανοσοενισχυτικών,
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών, σταθεροποιητών, γαλακτωματοποιητών, χρωστικών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, ιχνηθετών, κλπ.
- των συστατικών της φαρμακευτικής μορφής που χορηγείται στα ζώα Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο σφραγίσεώς του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα τεχνικά μέσα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το ανοσολογικό κτηνιατρικό σκεύασμα και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

2. Ως «συνήθης ορολογία» των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων νοείται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 6 της Υπ. απόφασης 378812/92
- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, ή, αν όχι σε αυτή, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος της σχετικής μονογραφίας, ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία,
- για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που υποδεικνύεται από τον παγκάσμιο οργανισμό υγείας και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονο-

μασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μια δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάσθηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,

– για τις χρωστικές, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό Ε που τους έχει δοθεί με την Υπουργ. απόφαση Α6α/9392/91/92 (Β' 233)

3. Ποσοτικά στοιχεία

Για την «παροχή ποσοτικών στοιχείων», για τα δραστικά συστατικά των ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται, όταν είναι δυνατόν, ο αριθμός των μικρο-οργανισμών, η περιεκτικότητα ειδικά σε πρωτεΐνη, η μάζα, ο αριθμός των διεθνών μονάδων (ΔΜ) ή των μονάδων βιολογικής δραστικότητας είτε ανά μονάδα δόσεως είτε κατ' όγκο και όσον αφορά τα ανοσοενισχυτικά και τα συστατικά των εκδόχων, η μάζα ή ο όγκος για καθένα από αυτά, λαμβανομένων υπόψη των λεπτομερειών που αναφέρονται στο σημείο Β κατωτέρω.

Όπου έχει ορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστικότητας, αυτή χρησιμοποιείται

Οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας για τις οποίες δεν υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα, εκφράζονται έτσι ώστε να μη μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως προς τη δραστικότητα των συστατικών, π.χ. δηλώνοντας την ανοσολογική επίδραση στην οποία βασίζεται η μέθοδος προσδιορισμού της δόσεως.

4. Ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις ως προς τη σύνθεση, τα συστατικά και τους περιέκτες, στηριζόμενες σε επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος. Θα δηλώνεται επίσης και τυχόν δοσολογική υπέρβαση κατά την παρασκευή με πλήρη δικαιολόγηση του γεγονότος. Σε περίπτωση ύπαρξης συντηρητικών, πρέπει να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητά τους.

Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπ. Απόφασης 378812/92 διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιουμένων εργασιών

Για το λόγο αυτό, η περιγραφή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

– τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών κάθαρσης) έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγικότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους ανεπιθυμήτων ενεργειών στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση,

– στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρη στοιχεία για τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού προϊόντος, κατονομασία των ουσιών που δεν μπορούν να απομονωθούν και να ληφθούν κατά την πορεία της παραγωγής,

– στοιχεία για την ανάμειξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιουμένων ουσιών,

– αναφορά του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργείται δειγματοληψία για την εκτέλεση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής.

Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΩΝ ΥΛΩΝ

Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως «εναρκτήριες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος. Τα θρεπτικά υλικά καλλιεργειών που χρησιμοποιούνται για τη παραγωγή των δραστικών συστατικών θεωρούνται ως μια και μόνη πρώτη ύλη.

Στην περίπτωση:

– του δραστικού συστατικού που δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, ή δραστικού συστατικού που περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, αλλά παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας και επομένως η μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου και το οποίο παρασκευάζεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παρασκευής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου, κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και η διαπίστωση της εγκυρότητας της μεθόδου να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή ο παρασκευαστής πρέπει εντούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία για να μπορεί ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το προϊόν.

Ο παρασκευαστής πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μια τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπ. απόφασης 378812/92, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών που αφορούν τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιούμενων συστατικών και υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

1. Εναρκτήριες ύλες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες

Για όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, εφαρμογή έχουν οι μονογραφίες της φαρμακοποιίας αυτής.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες μπορεί να απαιτείται η τήρηση της ελληνικής φαρμακοποιίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην Ελλάδα.

Τα συστατικά που πληρούν τα απαιτούμενα της ευρωπαϊκής ή της ελληνικής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 6 Υπ. απόφασης 378812/92. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιία.

Στην περίπτωση που μια ουσία δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε φαρμακοποιία τρίτης χώρας στην περίπτωση αυτή πρέπει να υποβάλλεται η σχετική μονογραφία, συνοδευόμενη, όπου χρειάζεται, από μετάφραση για την πιστότητα της οποίας υπεύθυνος είναι ο αιτών.

Οι χρωστικές πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της Υπουργικής απόφασης Α6α/9392/91/92 (Β' 233).

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα εναρκτήριων υλών.

Εάν χρησιμοποιούνται δοκιμές διαφορετικές από εκείνες που αναφέρονται στη φαρμακοποιία τότε πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι εναρκτήριες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια ειδική προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται σε μονογραφία της ευρωπαικής ή της ελληνικής φαρμακοποιίας ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, ο ΕΟΦ μπορεί να ζητήσει καταλληλότερες από τον υπεύθυνο για την κυκλοφορία του προϊόντος.

Ο ΕΟΦ ενημερώνει γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την υπόψη φαρμακοποιία.

Ο υπεύθυνος για την κυκλοφορια του προϊόντος παρέχει στον ΕΟΦ κάθε σχετική πληροφορία για την προβαλλόμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες αιτηθεισεις προδιαγραφές.

Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαική ούτε στην ελληνική φαρμακοποιία, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτη, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κειμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων δοκιμής που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση, από σχετική μετάφραση. Για δραστικά συστατικά, πρέπει να υποβάλλονται αποδείξεις για την δυνατότητα ελέγχου της ποιότητάς τους μέσω της μονογραφίας.

2. Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

2.1. Πρώτες ύλες βιολογικής προελεύσεως

Η περιγραφή θα δίνεται με τη μορφή μονογραφίας. Εφόσον είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων θα βασίζεται σε σύστημα ενοφθαλμισμού μικροοργανισμών παρτίδας και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για την παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων που συνίσταται από ορούς, θα αναφέρεται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των ζώων στα οποία παράγονται. Πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένες μεικτές πηγές υλικών (pool).

Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται. Στην περίπτωση πρώτων υλών του πεδίου της γενετικής μηχανικής οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομέρειες όπως περιγραφή των αρχικών βακτηριακών κυττάρων ή στελεχών, κατασκευή του φορέα εκφράσεως (ονομασία, προέλευση, λειτουργία του αντιτύπου, ενισχυτη προαγωγέα και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), έλεγχο της ακολουθίας DNA ή αποτελεσματικώς εισαχθέντος RNA, ολιγονουκλεοτιδικές ακολουθίες πλασμιδικού φορέα σε κύτταρα, πλασμιδιο χρησιμοποιούμενο για αντιμόλυνση, προστιθέμενα ή αφαιρούμενα γονιδια, βιολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, αριθμός αντιτύπων και γενετική σταθερότητα.

Υλικά ενοφθαλμισμού, συμπεριλαμβανομένων τραπεζών κυττάρων και ακατεργάστου ορού για παραγωγή αντιορού, ελέγχονται από πλευράς ταυτότητας και συνοδών παραγόντων.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιαδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασιας. Οι πληροφοριες πρέπει να περιλαμβάνουν:

– λεπτομέρειες για την πηγή των υλικών,

– λεπτομέρειες για οποιαδήποτε εφαρμοζόμενη επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση, με στοιχεία για την εγκυρότητα των ελέγχων αυτών διαδικασίας και ελέγχων κατά τη διαδικασία,

– λεπτομέρειες για τους ελέγχους επιμολύνσεως που λαμβάνουν χώρα σε κάθε παρτίδα της ουσίας.

Εαν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία συνοδών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή χρησιμοποιείται σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις μόνον όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψη του ή/και την αδρανοποίηση τους. Πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για την εξάλειψη ή/και αδρανοποίηση αυτών των συνοδών παραγόντων.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα μέχρι το ανώτατο όριο που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.

Για ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να παρέχονται αποδείξεις ως προς τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθενήσεως του ενοφθαλμίσματος (seed),

Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να παρέχονται δείγματα της βιολογικής πρώτης ύλης ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες ελέγχου, ώστε να μπορούν οι αρμόδιες αρχές να εκτελούν ελέγχους δοκιμών.

2.2. Πρώτες ύλες μη βιολογικής προελεύσεως

Η περιγραφή πρέπει να δίνεται με τη μορφή μονογραφίας που να ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τιτλους:

– η ονομασία της πρώτης ύλης, σύμφωνα με τα απαιτούμενα του σημειου Α.2. της παρούσης, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα,

–η περιγραφή της πρώτης ύλης, διατυπούμενη με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμα της ευρωπαικής φαρμακοποιΐας,

– η λειτουργία της πρώτης ύλης,

– μέθοδοι ταυτοποιήσεως,

– η καθαριότητα θα περιγράφεται σε συνάρτηση με το συνολικό άθροισμα των προβλεπόμενων προσμείξεων, ιδιαίτερα εκείνων που μπορεί να έχουν επιβλαβές αποτέλεσμα και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων οι οποίες, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού ουσιών στις οποίες αναφέρεται η αίτηση, μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθεράτητα του φαρμακευτικού προϊόντος ή να στρεβλώσουν τα αποτελέσματα ανάλυσης. Πρέπει επίσης να δίνεται μια βραχεία περιγραφή των δοκιμών που διενεργούνται για τον προσδιορισμό της καθαρότητας κάθε παρτιδας της πρώτης ύλης,

– πρέπει επίσης να αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη φύλαξη της πρώτης ύλης και, αν απαιτείται, ο χρόνος φύλαξης.

Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 6 της Υπ. απόφασης 378812/92 περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου που διε-

νεργούνται σε ενδιάμεσα προϊόντα με σκοπό τον έλεγχο της σταθερότητας της διαδικασιας παραγωγής και του τελικού προϊόντος.

2. Για αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια αντιτοξινών, η αδρανοποίηση ή η παραγωγή αντιτοξινών ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε γύρου παραγωγής αμέσως μετά τη διαδικασία αδρανοποίηση των βακτηρίων και αντιτοξινών αυτών.

Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΚΑΤΙΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφοριας βάσει του αρθρου 6 της Υπ. απόφασης 378812/92 πρέπει να περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν. Όταν υπάρχουν οι κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, ή ελλειψει αυτών, στην ελληνική φαρμακοποιία, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι αν το τελικό προϊόν εξεταζόταν με βάση τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τα ποιοτικά απαιτούμενα της φαρμακοποιίας αυτης γις την υπόψη φαρμακευτική μορφή.

Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφοριας πρέπει να περιλαμβάνει τις δοκιμές εκεινες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα καθε παρτίδας του τελικού προϊόντος. Πρέπει να αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που δεν πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα του τελικού προϊόντος. Πρέπει επίσης να αναφέρονται και όρια αποδέσμευσης.

1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Μεταξύ των ελέγχων του τελικού προϊόντος, ακόμη κι αν έχουν γίνει κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, περιλαμβάνονται και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Οι έλεγχοι αυτοι, όποτε εφαρμόζονται, αφορούν στον έλεγχο των μέσων όρων μαζών και μεγίστων αποκλίσεων, σε μηχανικές, φυσικές, χημικές ή μικροβιολογικές δοκιμές, φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διαθλάσεως, κλπ.

Σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση και για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, καθορίζονται από τον αιτούντα προδιαγραφές, με κατάλληλα όρια εμπιστοσύνης.

2. Ταυτοποίηση και δοκιμές προσδιορισμού δραστικών συστατικών

Για όλες τις δοκιμές, η περιγραφή των τεχνικών αναλύσεως του τελικού προϊόντος πρέπει να παρατίθεται με μεγάλες λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαραχθούν εύκολα.

Ο προσδιορισμός της βιολογικής δραστικότητας του ή των δραστικών συστατικών πραγματοποιείται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής είτε σε έναν αριθμό δοσολογικών μονάδων, που αναλύονται ανεξαρτήτως.

Όταν χρειάζεται, διενεργείται επίσης και ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις οπου ο προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους ή της παρουσίας τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε επίπονη εργασία δύσκολη να γίνει σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσότερων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλειπεται, με τη ρητη προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διεξάγονται σε ενδιάμεσα στάδια και όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Η ελάφρυνση αυτή δεν μπορεί να εφαρμοσθεί και στο χαρακτηρισμό των υπόψη ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική θα πρέπει να συμπληρώνεται με μια μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως, η οποία δινει τη δυνατότητα στον Ε.Ο.Φ. να ελέγχει αν το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές συνθέσεως αφού αυτό έχει διατεθει στην αγορά.

3. Ταυτοποίηση και δοκιμή προσδιορισμου ανοσοενισχυτικών

Στο μέτρο που υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι ελέγχου, ελέγχονται και η ποσότητα και η φύση του ανοσοενισχυτικού και των συστατικών του στο τελικό προϊόν.

4. Ταυτοποιηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

Εφόσον είναι αναγκαίο, το ή τα έκδοχα υποβάλλονται τουλάχιστον σε ελέγχους ταυτοποιήσεως.

Η προτεινόμενη δοκιμή ελέγχου για την ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επαλήθευσης ότι οι χρωστικές αυτές επιτρέπονται βάσει της Υπ. απόφασης Α6αι9392/91/92.

Για τα συντηρητικά είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή ως προς το ανώτερο και κατώτερο όριο για κάθε άλλο έκδοχο που μπορεί να ι προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή για τον ανώτερο όριο.

5. Δοκιμές ασφαλείας

Εκτός από τα αποτελέσματα των δοκιμών που υποβάλλονται σύμφωνα με το μέρος 7 του παραρτηματος αυτού, πρέπει να υποβάλλονται και στοιχεια δοκιμών ασφαλειας. οι δοκιμές αυτές είναι κατά προτίμηση μελέτες υπέρβασης δοσολογιας που εκτελούνται σε ένα τουλάχιστον από τα πιο ευαισθητα ζωικά ειδη προορισμού και τουλάχιστον στη συνιστώμενη οδό χορήγησης που θέτει το μεγαλύτερο κίνδυνο.

6. Δοκιμή στειρότητας και καθαρότητας

Ανάλογα με τη φύση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, τη μέθοδο και τις συνθήκες παρασκευής, πρέπει να εκτελούνται κατάλληλες δοκιμές για να ελέγχεται η απουσία μολύνσεως από συνοδούς δευτερογενείς παράγοντες ή άλλες ουσίες.

7. Αδρανοποίηση

Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να διενεργείται ο έλεγχος αδρανοποίησης του προϊόντος στον τελικό περιέκτη.

8. Υπολειμματική υγρασία

Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος πρέπει να ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

9. Σταθερότητα από παρτίδα σε παρτίδα

Για να διασφαλίζεται ότι η αποτελεσματικότητα του προϊόντος είναι αναπαραγώγιμη από παρτίδα σε παρτίδα και να καταδεικνύεται η συμφωνία με τις προδιαγραφές, σε κάθε τελική (συνολική) παραγωγή ή κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να διενεργούνται δοκιμές αποτελεσματικότητας βαοιζόμενες σε μεθόδους in vivo, συμπεριλαμβανομένων και κατάλληλων υλικών αναφοράς όπου υπάρχουν, με ενδεδειγμένα όρια πιστότητας. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η δοκιμή αποτελεσματικότητας μπορεί να διενεργείται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

Ζ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 6 της Υπ. απόφασης 378812/92 υποβάλλονται σύμφωνα με τα ακόλουθα απαιτούμενα.

Πρέπει να δίνεται μια περιγραφή των δοκιμών που έγιναν για την υποστήριξη του χρόνου ζωής που προτείνεται από τον αιτούντα. Οι δοκιμές αυτές πρέπει να είναι μελέτες του πραγματικού χρόνου και να εκτελούνται σε επαρκή αριθμό παρτίδων παραγομένων σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα περιεχόμενα στον τελικό περιέκτη. Στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες αποθηκεύσεως.

Στην περιπτωση προϊόντων που χορηγούνται στη τροφή, πρέπει επίσης να δίνονται πληροφορίες σχετικά με το χρόνο ζωής του προϊόντος, σε διάφορα στάδια αναμείξεως, όταν αναμειγνύεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.

Όταν ένα τελικό προϊόν χρειάζεται να αποκατασταθεί πριν να χορηγηθεί απαιτούνται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του αποκαθιστώμενου προϊόντος. Πρέπει να υποβάλλονται μαζί και στοιχεία προς υποστήριξη του προτεινόμενου χρόνου ζωής για το αποκαταστημένο προϊόν.

ΜΕΡΟΣ 7

ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Οι δοκιμασίες ασφαλείας δείχνουν τους πιθανούς κινδύνους από το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν που μπορούν να παρουσιασθούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα. Οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά ωφέλη από τα σκευάσματα.

Όταν τα ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα αποτελούνται από ζώντες μικροοργανισμούς, ιδιαίτερα μικροοργανισμούς που θα μπορούσαν να αποβληθούν από εμβολιασμένα ζώα, αξιολογείται ο πιθανός κίνδυνος για μη εμβολιασμένα ζώα του ιδίου ή αλλου ενδεχομένως εκτιθέμενου ζωικού είδους.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπουργ. απόφ. 378812/92 υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις σημείου Β κατωτέρω.

3. Ο Ε.Ο.Φ. μεριμνά ώστε οι εργαστηριακές δοκιμές να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θεσπίσθηκαν με την Υπ. Απόφαση 1146/88 (Β' 669).

Β. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

1. Οι δοκιμές ασφαλείας διενεργούνται στο ζωικό είδος προορισμού

2. Η χρησιμοποιούμενη δόση αντιστοιχεί στην συνιστώμενη για χρήση ποσότητα προϊόντος που περιέχει το μέγιστο τίτλο ή ισχύ για την οποία υποβάλλεται η αίτηση.

3. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμασία ασφαλείας λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

1. Ασφάλεια χορήγησης μιας δόσεως

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως σε ζώα κάθε είδους και κατηγορίας για τις οποίες προορίζεται να χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων ζώων στην ελάχιστη ηλικία χορηγήσεως. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για διαπίστωση συμπτωμάτων συστημικών και τοπικών αντιδράσεων. Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερείς μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται μέχρις ότου δεν αναμένονται πλέον αντιδράσεις, σε όλες όμως τις περιπτώσεις, η παρατήρηση και εξέταση διαρκεί τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη χορήγηση.

2. Ασφάλεια χορήγησης μιας υπερδόσεως

Σε ζώα των πλεον ευαίσθητων κατηγοριών του είδους προορισμού, χορηγείται από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως μιας υπέρδοσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται ως προς την παρουσία συμπτωμάτων από οργανικών συστημάτων και τοπικές αντιδράσεις. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά τη χορήγηση.

3. Ασφάλεια από επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως

Μπορεί να απαιτηθεί η επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως για να αποκαλυφθούν τυχόν ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χορήγηση αυτή. Οι δοκιμές αυτές εκτελούνται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του ζωικού είδους προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά από την τελευταία χορήγηση για τυχόν σημεία οργανικής ή τοπικής αντιδράσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτηρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

4. Εξέταση αναπαραγωγικής αποδόσεως

Η εξέταση της αναπαραγωγικής αποδόσεως γίνεται όταν υπάρχουν στοιχεία που αφήνουν υποψίες ότι η πρώτη ύλη από την οποία προέρχεται το προϊόν μπορεί να αποτελεί εν δυνάμει παράγοντα κινδύνου. Η απόδοση στην αναπαραγωγή αρρένων και θηλέων, εγκύων και μη εγκύων, διερευνάται με τη συνιστώμενη δόση και χρησιμοποιώντας όλες τις προτεινόμενες οδούς χορηγήσεως. Επιπλέον διερευνώνται τυχόν επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους, όπως επίσης και τυχόν τερατογονικές επιδράσεις και αποβολή εμβρύου.

Οι μελέτες αποτελούν μέρος ενδοχομένως των μελετών ασφαλείας που περιγράφονται στο σημείο 1 ανωτέρω.

5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών

Όπου το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοσολογική ανταπόκριση του εμβολιασμένου ζώου ή των απογόνων του, πρέπει να διε-

νεργούνται κατάλληλες δοκιμές για τις ανοσολογικές λειτουργίες.

6. Ειδικά απαιτούμενα για ζώντα εμβόλια

6.1. Διάδοση του εμβολιακού στελέχους

Ερευνάται η διάδοση του εμβολιακού στελέχους από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα ζώα προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως, η οποία παρουσιάζει και τις περισσότερες πιθανότητες να συμβεί κάτι τέτοιο. Ακόμη, μπορεί να είναι αναγκαίο να ερευνηθεί η διάδοση σε είδη εκτός των ειδών προορισμού που παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε ζωντανό εμβολιακό στέλεχος.

6.2. Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο

Ελέγχονται ως προς την παρουσία του μικροοργανισμού τα κόπρανα, τα ούρα, το γάλα, τα αυγά, οι στοματικές, ρινικές και άλλες εκκρίσεις.

Ακόμη, μπορεί να απαιτηθούν μελέτες για τη διασπορά του στελέχους του εμβολίου στο σώμα, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στα σημεία που παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ιδιαίτερα διαδεδομένες νόσους ζώων που προορίζονται για παραγωγή τροφίμων, πρέπει οι μελέτες αυτές να γίνονται οπωσδήποτε.

6.3. Επαναφορά λοιμογόνου δράσεως των εξασθενημένων εμβολίων.

Ερευνάται η επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως σε υλικό οριακής διόδου, που είναι ελάχιστα εξασθενημένο, μεταξύ του κυρίου ενοφθαλμίσματος και του τελικού προϊόπντος. Ο αρχικός εμβολιασμός διενεργείται χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως, που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως. Γίνονται τουλάχιστον πέντε στη σειρά δίοδοι σε ζώα του είδους προορισμού. Όταν αυτό δεν είναι τεχνικά δυνατό λόγω αδυναμίας επαρκούς πολλαπλασιασμού του μικροοργανισμού, διενεργούνται όσο το δυνατόν περισσότερες δίοδοι στο είδος προορισμού. Αν χρειάζεται, μπορεί να γίνεται in vitro πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού μεταξύ διόδων in vino. Οι δίοδοι πραγματοποιούνται από την οδό χορήγησης που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως.

6.4. Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους.

Μπορεί να είναι αναγκαίες και άλλες δοκιμές για να προσδιορισθούν, όσο το δυνατόν ακριβέστερα, οι ενδογενείς βιολογικές ιδιότητες του στελέχους του εμβολίου (π.χ. νευροτροπισμός).

6.5. Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών.

Εξετάζεται η πιθανότητα ανασυνδυασμού ή γενομικής ανακατάταξης με το φυσικό ή άλλα στελέχη.

7. Μελέτη καταλοίπων.

Για τα ανοσολιγικά κτηνιατρικά προϊόντα, δεν είναι κανονικά αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων. Εντούτοις, όταν στην παρασκευή των ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων χρησιμοποιούνται ανοσοενισχυτικά ή και συντηρητικά, πρέπεινα λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα παραμονής καταλοίπων στα τρόφιμα. Εφόσον απαιτείται, πρέπει να ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών. Ακόμα, στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ασθένειες ζώων που μεταδίδονται στον άνθρωπο, πέραν από τις μελέτες που περιγράφονται στο σημείο 6.2. ανωτέρω, μπορεί να απαιτείται και ο προσδιορισμός των καταλοίπων στο σημείο εγχύσεως.

Πρέπει να υποβάλλεται πρόταση για περίοδο αναμονής και να εξετάζεται η επάρκειά της σε σχέση και με τυχόν διανεργηθείσες μελέτες καταλοίπων.

8. Αλληλεπιδράσεις.

Οποιεσδήποτε γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα προϊόντα πρέπει να αναφέρονται.

Δ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Εκτός των περιπτώσεων που δεν δικαιολογούνται, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές μελέτες πρέπει να συμπληρώνονται και με στοιχεία από μελέτες κάτω από φυσικές συνθήκες.

Ε. ΟΙΚΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορεί να έχει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφυλάξεως, που μπορείνα χρειάζονται για τη μείωση των κινδύνων αυτών.

Η εκτιμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν, εκτός από αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 6 Υπ. Απ. 378812/92.

Η εκτίμηση γίνεται κανονικά σε δύο φάσεις:

Η πρώτη φάση της εκτίμησης γίνεται πάντοτε. Ο ερευνητής εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν, στα δραστικά του συστατικά ή στους μεταβολίτες τους, λαμβάνοντας υπόψη:

το είδος προορισμού και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ. μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση),

τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα,

την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστάντα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεινόμενη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών,

την καταστροφή των μη χρησιμοποιουμένων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

Εάν τα συμπεράσματα της πρώτης φάσεως φανερώνουν πιθανή έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν, ο αιτών προχωρεί στη δεύτερη φάση και αξιολογεί την πιθανή οικοτοξικότητα του προϊόντος. Για το σκοπό αυτό εξετάζει την έκταση και διάρκεια της έκθεσής του περιβάλλοντος στο προϊόν, και τα στοιχεία για τις φυσικές / ή χημικές, φαρμακολογικές ή / και τοξικολογικές ιδιότητες της λαμβανομένης ενώσεως κατά τη διεξαγωγή των άλλων ελέγχων και δοκιμασιών που απαιτούνται από την αποφαση αυτή. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται και περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του προϊόντος (έδαφος, νερό, αέρας, υδατινα συστήματα, οργανισμοί για τους οποίους δεν προορίζεται το προϊόν).

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα V του Π.Δ. 329/1983 (Α 118 και 140) όπως τροποποιήθηκε τελευταία με την Υπ. Απ. ΑΧΣ 480/93 (Β 539) όπου το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς αναγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή / και το ή τα δραστικά του συστατικά ή / και τους απεκκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τυποι των δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το

επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

ΜΕΡΟΣ 8

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Σκοπός των δοκιμασιών που περιγράφονται στο μέρος αυτό είναι να καταδείξουν ή επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος. Κάθε αξίωση που γίνεται από τον αιτούντα για τις ιδιότητες, αποτελέσματα και χρήση του προϊόντος πρέπει να υποστηρίζονται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 6 της Υπ. απόφασης 378812/92 πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τα κατωτέρω απαιτούμενα.

3. Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερώς πρωτόκολλο δοκιμών το οποίο θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών.

Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

4. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμή, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημερώσεως συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμής.

5. Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλά, οι διατάξεις των άρθρων 42-46 της Υπ. Απόφασης 378812/92 εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική δοκιμή μόνο».

Β. ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ

1. Η επιλογή των στελεχών των εμβολίων πρέπει να δικαιολογείται βάσει επιζωοτιολογικών δεδομένων.

2. Οι δοκιμασίες αποτελεσματικότητας που εκτελούνται στο εργαστήριο πρέπει να είναι ελεγχόμενες δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων και των μη υποβαλλομένων σε αγωγή ζώων-μαρτύρων.

Γενικά, οι δοκιμασίες αυτές πρέπει να υποστηρίζονται από δοκιασίες που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και μη υποβαλλομένων σε αγωγή ζώων-μαρτύρων.

Όλες οι δοκιμασίες πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες έτσι ώστε να είναι αναπαραγώγιμες σε δοκιμασίες ελέγχου, διενεργούμενες μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών. Ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει την εγκυρότητα όλων των χρησιμοποιουένων τεχνικών. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να παρουσιάζονται όσο το δυνατόν ακριβέστερα.

Όλα τα αποτελέσματα, ευνοικά ή μη, πρέπεινα αναφέρονται.

3. Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος καταδεικνύεται για κάθε είδους ζώου προορισμού που συνιστάται για εμβολιασό, από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως και χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα χορηγήσεως. Πρέπει να αξιολογείται επαρκώς η επίδραση των παθητικών αποκτούμενων και μέσω της μητέρας αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου. Κάθε αξίωση σχετική με την έναρξη και τη διάρκεια της προστασίας πρέπει να υποστηρίζεται με στοιχεία από δοκιμασίες.

4. Η αποτελεσματικότητα καθενός από τα συστατικά πολυδυνάμων και συνδυασμένων ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων πρέπει να καταδεικνύεται. Εάν το προϊόν συνιστάται για χορήγηση σε δυνασυμό ή ταυτόχρονα με κάποιο άλλο κτηνιατρικό φάρμακο, πρέπει να αποδεικνύεται ότι αυτά είναι συμβατά.

5. Όταν ένα προϊόν αποτελεί μέρος εμβολιακού σχήματος που συνιστάται από τον αιτούντα, πρέπει να καταδεικνύεται η επίδραση από τον αρχικό εμβολιασμό ή τον αναμνηστικό εμβολιασμό ή η συμβολή του προϊόντος στην αποτελεσματικότητα του εμβολιακού σχήματος ως συνόλου.

6. Η χρησιμοποιούμενη δόση πρέπει να αντιστοιχεί με την ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται να χρησιμοποιείται και να περιέχει τον ελάχιστο τίτλο ή ισχύ για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση.

7. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για δοκιμασίες αποτελεσματικότητας πρέπει να λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

8. Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτών πρέπει να υποδεικνύει πως πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στο προϊόν.

Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

1. Βασικά οι δοκιμασίες που αποσκοπούν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με την τεχνητή μόλυνση που γίνεται, μετά από τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος στο ζώο προορισμού, κάτω από τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως. Κατά το δυνατόν, οι συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιείται η τεχνική μόλυνση πρέπει να προσομοιάζουν προς τις φυσικές συνθήκες μολύνσεως π.χ. από πλευράς ποσότητας του μικροοργανισμού τεχνιτής μόλυνσης και οδού χορηγήσεως αυτής.

2. Εφόσον είναι δυνατόν, ο ανοσολογικός μηχανισμός (κυτταρικός / χημικός/ γενικές τάξεις ανοσοσφαρίνης) ο οποίος ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος στα ζώα προορισμού διαμέσου της συνιστωμένης οδού χορηγήσεως, πρέπει να προσδιορίζεται και να τεκμηριώνεται.

Δ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

1. Εκτός εαν υπάρχει αιτιολόγηση για το αντίθετο, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές δοκιμασίες πρέπει να συμπληρώνονται με στοιχεία από δοκιμασίες κάτω από φυσικές συνθήκες.

2. Αν οι εργαστηριακές δοκιμές δεν μπορούν να στηρίξουν τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, μπορεί να γίνουν δεκτές και οι δοκιμασίες υπό φυσικές συνθήκες μόνο.

ΜΕΡΟΣ 9

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των μελετών ασφαλείας κα αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει μια εισαγωγή που εισαγάγει στο θέμα και υποδεικνύει τις δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8, όπως επίσης και μία περίληψη, με παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οποιαδήποτε παράλειψη ελέγχων ή δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στα μέρη 7 και 8 πρέπει να επισημαίνεται και να τίθεται υπό συζήτηση.

Β. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε όλες τις μελέτες πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα:

1. Μία περίληψη.

2. Η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες.

3. Λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο να περιλαμβάνει περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία ως προς τα είδη, φυλή ή γένος των ζώων, κατηγορίες ζώων, από όπου αυτές ελήφθησαν, ταυτοποίηση και αριθμό ζώων, τις συνθήκες κάτω απο τις οποίες εκτράφηκαν και διετράφησαν (αναφερομένων μεταξύ άλλων και αν ήταν απηλλαγμένα από προσδιορισμένους παθογόνους παράγοντες ή / και προσδιορισμένα αντισώματα, τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές), τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και ημερομηνίες χορηγήσεως και περιγραφή των χρησιοποιηθεισών στατιστικών μεθόδων.

4. Στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά δόθηκε (pacebo) ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε αγωγή.

5. Κάθε γενική ή εξατομικευμένη παρατήρηση και τα επιτευχθέντα αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπικές αποκλείσεις), ευνοϊκά ή μη. Τα στοιχεία πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αξιολογηθούν επισταμένως, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Τα ανεπεξέργαστα στοιχεία πρέπει να παρουσιάζονται σε πίνακες. Τα αποτελέσματα, εν είδει επεξηγήσεως και απεικονίσεως, μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, φωτομικρογραφίες κ.λπ.

6. Τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια των παρατηρηθεισών ανεπιθυμήτων ενεργειών.

7. Τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους της απόσυρσης.

8. Μιά στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις διακυμάνσεις των στοιχείων.

9. Την εμφάνιση και πορεία συνδράμουσας νόσου.

10. Κάθε λεπτομέρεια σχετικά με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν), η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της μελέτης.

11. Μία αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, με συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προιόντος.

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τις μελέτες υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή για να μπορεί να γίνει αντικειμενική κρίση επ' αυτών. Πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. μία περίληψη

2. το όνομα, τη διεύθυνση, το λειτούργημα και τους τίτλους του ασχοληθέντος ερευνητή

3. τον τόπο και την ημερομηνία χορηγήσεως, το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου των ζώων

4. λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμασίας με μία περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία για την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρατηρήσεως, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που έγιναν στα ζώα μετά τη χορήγηση

5. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε θεραπεία

6. ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά περίπτωση), όπως είδος, φυλή, γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσικολογική κατάσταση

7. σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, αναφέροντας τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές

8. όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπική απόκλιση) όταν οι δοκιμές και οι μετρήσεις διεξήχθησαν σε άτομα, πρέπει να παρέχονται ατομικά στοιχεία

9. όλες τις παρατηρήσεις και αποτελέσματα των μελετών, ευνοϊκά ή μη, με πλήρη αναφορά των παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστικότητας που απαιτούνται για την αξιολόγηση του προϊόντος. Οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές πρέπει να προσδιορίζονται και να επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα

10. επίδραση στην απόδοση των ζώων (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική ικανότητα)

11. ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρώϊμα από τις μελέτες και οι λόηγοι για την απόσυρση αυτή

12. τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια παρατηρηθεισών παρενεργειών

13. την εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεμπίπτουσας ασθένειας

14. κάθε λεπτομέρεια σχετική με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως· λεπτομέρειες για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις

15. μία αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, παρατιθεμένων συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Δ. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πρέπει να εξάγονται γενικά συμπεράσματα για όλα τα αποτελέσματα των ελέγχων και δοκιμασιών που πραγματοποιήθησαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8. Σε αυτά πρέπει να περιέχεται μία αντικειμενική εξέταση όλων των ληφθέντων αποτελεσμάτων και να εκφέρεται συμπέρασμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου.

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στην περίληψη που μνημονεύεται στο σημείο Α πρέπει να παρατίθενται λεπτομερώς.

Η παρούσα απόφαση να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 9 Σεπτεμβρίου 1994

ΟΙ ΥΠΟΥΡΓΟΙ

ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΑΣ	ΥΦΥΠΟΥΡΓΟΣ ΓΕΩΡΓΙΑΣ
Γ. ΠΑΠΑΝΤΩΝΙΟΥ	**Β. ΒΑΣΙΛΑΚΑΚΗΣ**

ΕΘΝΙΚΟ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟ

Εκδίδει την ΕΦΗΜΕΡΙΔΑ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ από το 1833

Διεύθυνση : Καποδιστρίου 34
Ταχ. Κώδικας : 104 32
TELEX : 22.3211 YPET GR
FAX : 5234312

Οι υπηρεσίες του **ΕΘΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΓΡΑΦΕΙΟΥ** λειτουργούν καθημερινά από **8.00΄** έως **13.00΄**

ΧΡΗΣΙΜΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

* Πώληση ΦΕΚ όλων των Τευχών Σολωμού 51 τηλ.: 52.39.762
* ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ: Σολωμού 51 τηλ.: 52.48.188
* Για φωτοαντίγραφα παλαιών τευχών στην οδό Σολωμού 51 τηλ.: 52 48 141
* Τμήμα πληροφόρησης: Για τα δημοσιεύματα των ΦΕΚ Σολωμού 51 τηλ. 52.25.713 – 52.49.547

* Οδηγίες για δημοσιεύματα Ανωνύμων Εταιρειών και ΕΠΕ τηλ.: 52.48.785

Πληροφορίες για δημοσιεύματα Ανωνύμων Εταιρειών και ΕΠΕ τηλ.: 52.25.761

* Αποστολή ΦΕΚ στην επαρχία με καταβολή της αξίας του δια μέσου Δημοσίου Ταμείου Για πληροφορίες: τηλ.: 52.48.320

Τιμές κατά τεύχος της ΕΦΗΜΕΡΙΔΑΣ ΤΗΣ ΚΥΒΕΡΝΗΣΕΩΣ:

Κάθε τεύχος μέχρι 8 σελίδες δρχ. 100. Από 9 σελίδες μέχρι 16 δρχ. 150, από 17 έως 24 δρχ. 200

Από 25 σελίδες και πάνω η τιμή πώλησης κάθε φύλλου (8σέλιδου ή μέρους αυτού) αυξάνεται κατά 50 δρχ.

Μπορείτε να γίνετε συνδρομητής για όποιο τεύχος θέλετε. Θα σας αποστέλλεται με το Ταχυδρομείο.

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

Κωδικός αριθ. κατάθεσης στο Δημόσιο Ταμείο 2531		Κωδικός αριθ. κατάθεσης στο Δημόσιο Ταμείο 3512
Η ετήσια συνδρομή είναι:		Ποσοστό 5% υπέρ του Ταμείου Αλληλοβοηθείας του Προσωπικού (ΤΑΠΕΤ)
α) Για το Τεύχος Α΄	Δρχ. 15.000	Δρχ. 750
β) » » » Β΄	» 30.000	» 1.500
γ) » » » Γ΄	» 10.000	» 500
δ) » » » Δ΄	» 30.000	» 1.500
ε) » » » Αναπτυξιακών Πράξεων	» 20.000	» 1.000
στ) » » » Ν.Π.Δ.Δ.	» 10.000	» 500
ζ) » » » ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	» 5.000	» 250
η) » » » Δελτ. Εμπ.& Βιομ. Ιδ.	» 10.000	» 500
θ) » » » Αν. Ειδικού Δικαστηρίου	» 3.000	» 150
ι) » » » Α.Ε. & Ε.Π.Ε.	» 200.000	» 10.000
ια) Για όλα τα Τεύχη εκτός ΤΑΕ-ΕΠΕ	» 100.000	» 5.000

Πληροφορίες: τηλ. 52.48.320